



www.DirectieveTherapie.nl

Dank voor uw download

U kunt er natuurlijk uit citeren, graag zelfs, maar dan wel met bronvermelding. U mag dit artikel ook ruimhartig verspreiden mits het niet voor commerciële doeleinden is. In die gevallen pas na onze schriftelijke toestemming.

Opname in bloemlezingen en readers moedigen wij aan, maar wel graag eerst even overleggen.

Alle rechten van de artikelen liggen bij
de Stichting Cognitie en Psychose.

Voor alle vragen:
info@gedachtenuitpluizen.nl

De (in)effectiviteit van psychofarmaca

Willem van den Burg*

Samenvatting

Met nadruk op methodologische problemen wordt de effectiviteit besproken van a antipsychotica bij schizofrene psychosen, b antidepressiva bij unipolaire depressies en c anxiolytica, antidepressiva en antipsychotica bij angststoornissen. Achtereenvolgens komen aan de orde: de korte-termijneffectiviteit van acute behandelingen in vergelijking met die van een placebo; de effectiviteit op langere termijn, wanneer de behandeling voortgezet of gestaakt wordt; vergelijkingen met de effectiviteit van cognitieve gedragstherapieën (CGT). De strekking luidt als volgt: ad a Het nut bij acute behandelingen kan nauwelijks betwijfeld worden. De waarde van jarenlang gebruik is moeilijker te taxeren. De effectiviteit is afhankelijk van psychosociale karakteristieken van de omgeving van de patiënt. Over de algemene blijvende effectiviteit van CGT valt nog niets te zeggen. Ad b en c Het gemiddelde verschil in effectiviteit tussen medicijnen en placebo bij acute behandelingen is klein; uitgedrukt in effectgroottes kleiner dan 0,5 bij depressies, gegeneraliseerde angststoornissen en paniekstoornissen, en misschien iets groter bij dwangstoornissen en sociale fobieën; met enkele amenderingen lijken, waar onderzocht, benzodiazepinen, antidepressiva en antipsychotica even effectief bij angststoornissen. Gezien de nadelen van de alternatieven, is een SSRI altijd een goede eerste keuze, ongeacht de diagnose. De waarde van zeer langdurige medicamenteuze behandelingen is onduidelijk. De gemiddelde effectiviteit van CGT is minstens zo groot als van medicatie en de verbeteringen beklijven minstens zo goed. Bij een 'modale' patiënt met een depressie of angststoornis valt er voornamelijk veel voor te zeggen medicatie als een optie van tweede keuze te beschouwen, mede gezien de bijwerkingen die een enkele keer zeer ernstig kunnen zijn. Meer onderzoek naar de mogelijke meerwaarde van een combinatie van psychologische en medicamenteuze behandelingen is geboden.

1 Inleiding

Het onderwerp van dit artikel – de vraag in hoeverre psychofarmaca van nut kunnen zijn naast of in plaats van psychotherapie, in het bijzonder cognitieve gedragstherapie (CGT) – is vrijwel overloos. Het aantal beschikbare psychofarmaca en het aantal mogelijke varianten en toepassingsgebieden van CGT is zeer groot, terwijl het aantal te onderscheiden categorieën van psychopathologie met elke DSM-versie toeneemt. Daarbij is het niet zo dat bepaalde typen psychofarmaca uitsluitend bij bepaalde categorieën stoornissen gegeven worden. Met weinig overdrijving kan men zeggen dat alle typen psychofarmaca bij alle categorieën stoornissen soms gebruikt worden, al of niet op basis van gericht onderzoek – dat echter niet zelden min of meer 'omstreden kwesties' heeft opgeleverd. Bij schizofrene psychosen zijn er bijvoorbeeld de vragen in hoeverre anxiolytica (benzodiazepinen) van nut kunnen zijn naast, of soms zelfs in plaats van, antipsychotica (Warner, 1994; Wolkowitz & Pickar, 1991), in hoeverre

* DR. W. VAN DEN BURG is werkzaam als universitair docent en onderzoeker bij de Afdeling Neuropsychologie van de Rijksuniversiteit Groningen. Zijn onderwijs en onderzoek betreffen neuropsychologie, methodologie/statistiek, en biologische psychiatrie, momenteel in het bijzonder de werkzaamheid van psychofarmaca.

antidepressiva met vrucht toegepast kunnen worden als zich tevens depressieve of depressie-achtige verschijnselen voordoen (Siris, 1990), en of het soms raadzaam is (tevens) lithium te geven (Christison, Kirch & Wyatt, 1991; Wilson, 1993). Bij depressies zijn er de kwesties in hoeverre benzodiazepinen bruikbaar zijn (Birkenhäger, Nolen & Moleman, 1995; Tiller & Schweitzer, 1992), in hoeverre antipsychotica nuttig zijn bij psychotische depressies (Parker, Roy, Hadzi-Pavlovic & Pedic, 1992), en wanneer het misschien wenselijk is (tevens) lithium te geven (M. Fava et al., 1994).

In dit artikel wordt niet of nauwelijks op deze kwesties ingegaan en blijven de besprekingen beperkt tot de belangrijkste toepassingen van de drie hoofdgroepen van psychofarmaca: antipsychotica (synoniem: neuroleptica) bij schizofrene psychosen (par. 2), antidepressiva bij unipolaire depressies (par. 3) en anxiolytica bij angststoornissen (par. 4). Een complicatie daarbij is dat onder 'anxiolytica' niet alleen de als zodanig geregistreerde middelen begrepen kunnen worden, maar ook de antidepressiva en antipsychotica. In paragraaf 4 wordt nader op dit punt ingegaan.

De globale structuur van de besprekingen is telkens dat, na een inleiding, eerst de effectiviteit van de psychofarmaca aan de orde komt bij een 'acute behandeling'. Hieronder wordt een korte-termijnbehandeling verstaan van meestal vier à twaalf weken, mede afhankelijk van de diagnose. Verreweg het meeste onderzoek betreft de effectiviteit van acute behandelingen. Daarna komt de effectiviteit op langere termijn ter sprake, wanneer na de acute periode de behandeling gestaakt wordt of voortgezet. Ten slotte wordt waar mogelijk de effectiviteit van de farmaca met die van psychotherapieën en psychosociale maatregelen vergeleken en komen ook combinatie-benaderingen aan bod. In paragraaf 3 en paragraaf 4 gaat het daarbij voornamelijk om de effectiviteit van CGT, waarmee de werkzaamheid van psychofarmaca verreweg het meest is vergeleken. Niet of nauwelijks wordt besproken of in de vergelijkende onderzoeken de meer cognitieve varianten van CGT toegepast werden, zoals die van Beck, of de meer pure gedragstherapieën (exposure en respons-preventie), of mengvormen. Vergelijkingen van de effectiviteit van CGT met die van placebo-behandelingen, wachtlijsten of andere psychologische behandelwijzen, die misschien even effectief zijn, vallen eveneens buiten het bestek. Na 1996 verschenen literatuur is niet meer verwerkt.

Opgemerkt moet worden dat de te bespreken onderzoeksresultaten vaak verkregen zijn bij 'nette' patiëntengroepen met zo weinig mogelijk 'comorbiditeit'. In de praktijk komt 'comorbiditeit' zeer veelvuldig voor en is, zoals de bovengenoemde kwesties ook al aangaven, de praktische toepassing van psychofarmaca eerder op dimensionaal dan categoriaal denken gebaseerd: ongeacht de categoriale (hoofd)diagnose plegen antipsychotica gegeven te worden bij psychotische verschijnselen en opwinding, anxiolytica bij angstverschijnselen (en opwinding) en antidepressiva bij depressiviteit. Door de hiermee samenhangende, veelvuldige toepassing van 'polyfarmacie' en door het verschil tussen onderzoeksgroepen en praktijkgevallen bestaat het niet geringe probleem in hoeverre de onderzoeksresultaten sporen met de te verwachten behandelresultaten in de dagelijkse praktijk.

2 Antipsychotica bij schizofrene psychosen

2.1 De De farmacotherapie als hoeksteen

De toepassing van antipsychotica bij schizofrene stoornissen wordt door velen beschouwd als de belangrijkste pijler van de behandeling (bijv. Louwerens, Slooff & Moleman, 1994). Daar kunnen drie redenen voor gegeven worden. In de eerste plaats kan een 'bloeiende' schizofrene psychose vaak redelijk goed met behulp van antipsychotica beteugeld worden. In het verleden zijn talloze onderzoeken gedaan waarbij de effectiviteit van een acute behandeling met antipsychotica van gemiddeld zes weken vergeleken werd met die van een placebo-behandeling en deze vergelijkingen vielen voor het allergrootste deel ten gunste van de antipsychotica uit. Tegenwoordig wordt dit soort onderzoek niet vaak meer uitgevoerd. In de tweede plaats zijn er sterke aanwijzingen dat een snelle coupering van een psychotische episode met behulp van antipsychotica met een betere prognose gepaard gaat, in ieder geval voor enige tijd, dan wanneer de psychotische verschijnselen reeds lange tijd bestonden voordat ingegrepen werd. En ten derde kan een onderhoudsmedicatie met antipsychotica bescherming bieden tegen terugval.

Niettemin blijkt het tamelijk lastig om een nauwkeurige indruk te krijgen van de waarde van antipsychotica, wanneer men voor- en nadelen tegen elkaar afweegt. Met betrekking tot vele belangrijke kwesties plegen de gepubliceerde cijfers sterk uiteen te lopen. Dit kan met een veelheid van factoren te maken hebben, bijvoorbeeld hoe precies verbetering, 'respons' en terugval gedefinieerd worden. 'Respons'percentages worden meestal vastgesteld in kortdurende onderzoeken waarbij gekeken wordt hoeveel mensen in deze periode duidelijk verbeterden, gewoonlijk aan de hand van beoordelingslijsten. Daarnaast worden criteria gebruikt zoals hoe lang opname noodzakelijk bleek en of heropname nodig gevonden werd en zo ja, na hoeveel tijd. Beide typen criteria zijn echter nogal 'zacht'. Wanneer opgenomen wordt is voor een deel afhankelijk van politiek beleid, plaatsingsmogelijkheden en inzichten van de beslissers in en buiten de ziekenhuizen. Waar 'dubbelblinde' onderzoeken met placebo gerapporteerd worden kan men die dubbelblindheid gerust met een grote korrel zout nemen. Gezien de bijwerkingen kunnen zowel patiënt als behandelaar/beoordelaar vaak heel goed weten wie wat krijgt. De mate waarin een beoordelaar a priori vertrouwen heeft in de medicatie kan aldus niet alleen de scores op beoordelingslijsten beïnvloeden, maar ook het tijdstip waarop men ontslag of heropname geïndiceerd acht. Verder kan de samenstelling van de onderzoeksgroepen een bron van variabiliteit vormen. Het kan uitmaken of het om overwegend chronische, sterk geïnvaleerde patiënten gaat bij wie een opflakking van min of meer permanent aanwezige psychotische stoornissen optreedt (een 'exacerbatie') of om mensen die voor het eerst een psychotische periode doormaken. Ook speelt de gehanteerde definitie van schizofrenie een belangrijke rol. De 'inclusiecriteria' zijn door de jaren heen voortdurend gewijzigd en konden ook per land verschillen. In Amerika werd gedurende lange tijd vóór de introductie van DSM-III in 1980 vaak zo'n ruime definitie gehanteerd dat een vergelijking met onderzoeken uit die tijd zeer problematisch kan zijn. (De uiteenlopende definities van schizofrenie in Amerika en Engeland vormden een belangrijke impuls voor de creatie van DSM-III.) Mogelijk is het eenheidsconcept 'schizofrenie' een illusie (Van Praag, 1993). Ook op andere wijze is de generaliseerbaarheid van onderzoeksbevindingen in het geding. Veel patiënten gebruiken hun medicijnen niet trouw, weigeren aan onderzoeken mee te doen, haken halverwege af, of worden door de gehanteerde 'exclusiecriteria' niet bij

het onderzoek betrokken. Zo worden, om de groepen 'zuiver' te houden, patiënten met een 'comorbiditeit' van drugs- en/of alcoholproblemen gewoonlijk zo veel mogelijk buitengesloten, terwijl bijvoorbeeld momenteel in de VS waarschijnlijk zo'n 20-40% van alle schizofreniepatiënten deze 'comorbiditeit' vertoont (Mueser, Bellack & Blanchard, 1992). Dit alles omgeeft de te vermelden onderzoeksuitkomsten met grote onzekerheid.

Sinds de toevalsontdekkingen van de antipsychotica ruim veertig jaar geleden hebben zich geen spectaculaire doorbraken in de medicamenteuze behandeling voorgedaan, tenzij de recente herinvoering van clozapine als zodanig zou kunnen gelden (zie hieronder). Terwijl de antipsychotica door de bank genomen niet in effectiviteit verschillen, verschillen zij wel in bijwerkingen en kan een patiënt soms wel op het ene en niet op het andere middel goed reageren. Algemeen wordt aangenomen dat hierover weinig te voorspellen valt en ook niet over de kans dat iemand überhaupt geholpen wordt door antipsychotica of daarvan meer nadelen dan voordelen ondervindt (Warner, 1994). Voor mogelijkheden en aanbevelingen de medicatie te wijzigen bij therapie-resistentie, zie Louwerens, Korf en Slooff (1994) .

2.2 Acute behandeling

De waarde van antipsychotica voor een acute behandeling is het duidelijkst en nagenoeg onomstreden. De middelen vormen echter zeker geen panacee en de gepubliceerde resultaten zijn, zoals gezegd, nogal wisselend. Als typerende uitkomst van de vele, meestal lang geleden uitgevoerde vergelijkende onderzoeken met placebo schatten Baldessarini en Cole (1988, p. 489) dat zo'n 66 à 75% van de schizofreniepatiënten verbetert na een behandeling van zes weken met antipsychotica, en 5 à 10% verslechtert. Na een placebo daarentegen zou misschien 10 à 25% verbeteren, terwijl 50% onveranderd blijft of verslechtert. (Hoe de overblijvende percentages gerubriceerd moeten worden, wordt niet vermeld.) Op basis van zeven recente onderzoeken (totale $N = 266$) rapporteren Janicak, Davis, Preskorn en Ayd (1993, tabel 5.6) wat ongunstiger ogende resultaten: een 'respons'percentage van gemiddeld 56% wanneer een (klassiek) antipsychoticum gegeven werd, tegen 29% bij toediening van een placebo. Percentages van niet meer dan 30 à 35% verbeterde patiënten na toediening van antipsychotica zijn echter ook niet ongebruikelijk (Kinon et al., 1993). Janicak en medewerkers (p.104) laten een grafiek zien waaruit blijkt dat globaliter na zes weken behandeling het verschil tussen placebo en antipsychoticum gemiddeld ongeveer een punt bedraagt op een 7-puntsschaal van 'uiterst ziek' tot 'normaal'.

Hoewel sommige cijfers dus nogal teleurstellend zijn, wordt op zijn minst enig nut van antipsychotica bij de bestrijding van een heftige psychose door bijna niemand betwijfeld. Ook in het bekende 'Soteria-Bern'-onderzoek, waar men het herstel van de patiënt zo veel mogelijk zoekt in een gestructureerde, veilige en ondersteunende leefomgeving en zo weinig mogelijk in antipsychotica, worden deze middelen toch ook nog toegepast (en tegenwoordig vaker dan aanvankelijk), zij het nog steeds in veel geringere mate dan gebruikelijk (Ciompi et al., 1992, 1993).

Het is niet geheel duidelijk waaraan antipsychotica hun gunstige invloed ontleen. Healy (1989, 1990a, 1993a) maakt het echter waarschijnlijk dat die vooral gezocht moet worden in een 'temmende', opwindingverminderende invloed en in het

teweegbrengen van een toestand van psychische onverschilligheid. Daardoor kunnen vervolgens de wanen en hallucinaties verbleken of zich minder onontkoombaar aan de patiënt opdringen zodat minder gemakkelijk ernstige gedragsontsporingen ontstaan. Het is overigens volstrekt onduidelijk op welke termijn men door de bank genomen een specifiek anti-*psychotische* werking kan verwachten (Keck, Cohen, Baldessarini & McElroy, 1989).

Dat een relatief snelle behandeling gepaard gaat met een relatief betere prognose, is vooral naar voren gekomen uit onderzoek bij patiënten die voor de eerste keer vanwege een schizofrene psychose werden opgenomen. Deze 'eerste periode'-patiënten kunnen gewoonlijk binnen een à twee jaar ontslagen worden; blijkens het recente onderzoek van Lieberman en medewerkers (1993) 83% binnen een jaar ($N = 70$) en blijkens het Northwick Park onderzoek ($N = 253$) 93% binnen twee jaar (MacMillan, Crow, Johnson & Johnstone, 1986). In beide onderzoeken kwam een aanzienlijk verband naar voren tussen een relatief korte duur van de psychotische verschijnselen voorafgaande aan de behandeling met antipsychotica en een relatief gunstig verloop daarna (Crow, MacMillan, Johnson & Johnstone, 1986; Loebel et al., 1992). Hoewel een veelheid aan factoren aan zo'n correlatie ten grondslag kan liggen, is deze bevinding suggestief voor het causale verband: snelle behandeling – beter verloop. Wyatt (1992, 1995/96) komt op grond van een heranalyse van een groot aantal onderzoeksgegevens tot deze conclusie. Alles bij elkaar wijzen de gegevens op de wenselijkheid van een alerte en snelle behandeling bij 'eerste periode'-patiënten. Dit betekent natuurlijk niet dat daarbij uitsluitend antipsychotica ingezet hoeven te worden (Falloon, 1992).

2.3 Langdurige profylactische behandeling

Velen zijn geneigd te denken dat mensen met een geschiedenis van meerdere psychotische episoden het beste hun hele leven antipsychotica kunnen gebruiken (bijvoorbeeld Janicak et al., 1993). Harding en Zahniser (1994) beschouwen dit echter als een mythe en verwijzen naar lange-termijnonderzoeken die lieten zien dat minstens 25-50% van de gevolgde patiënten in het geheel geen medicatie meer gebruikte en stabiel functioneerde. Warner (1994) bespreekt een aantal oudere onderzoeken waarvan het merendeel liet zien dat zogenaamde 'goede prognose'-patiënten op den duur minder terugval vertoonden als zij nooit met antipsychotica behandeld werden. Zoals gezegd blijkt het echter bijzonder moeilijk per individu te voorspellen wie wel en wie niet baat zal hebben bij antipsychotica.

De aanwijzingen voor de beschermende werking van onderhoudsmedicatie berusten voornamelijk op onderzoek waarbij mensen die bij gebruik van antipsychotica redelijk goed functioneerden, vervolgens hetzij geen medicatie meer kregen, hetzij doorgingen met het gebruik. Ook hier zijn de resultaten weer sterk wisselend. Sommige onderzoeken lieten dramatische verschillen zien in het percentage terugval, bijvoorbeeld, na één jaar, bij het gebruik van een placebo 68% en bij het gebruik van een antipsychoticum 7% (Rifkin, Quitkin, Rabiner & Klein, 1977; $N = 62$). In het Northwick Park-onderzoek waren, na twee jaar, de verhoudingen 62% tegen 46% ($N = 120$; Crow et al., 1986). Gilbert, Harris, McAdams en Jeste (1995) en Jeste, Gilbert, McAdams en Harris (1995) berekenden op basis van een groot aantal onderzoeken dat na staking binnen een jaar gemiddeld 54% van de patiënten een terugval doormaakte, tegen 17% bij continuering van de medicatie. Na twee jaar waren deze percentages 59% en 27%.

Er zijn echter twee gronden om dit verschil te relativeren, afgezien van (o.a.) mogelijke 'niet-blindheids'-problemen (zie boven en ook: Tobias & MacDonald, 1974; Davis, Gosenfeld & Tsai, 1976; MacDonald & Tobias, 1976). In de eerste plaats suggereren de getallen een veel grotere profylactische werking van antipsychotica dan uit vele naturalistische vervolgstudies blijkt (Kissling, 1992). In de tweede plaats is het zeer waarschijnlijk dat het verschil tussen placebo en antipsychoticum, dat voornamelijk blijkt te ontstaan in de eerste maanden na staking van de medicatie in de placebocondities, voor een belangrijk deel niet toe te schrijven is aan de afwezigheid van de medicatie, maar aan de onttrekking daarvan aan het lichaam, wanneer het lichaam een langdurige periode van 'onbalans' doormaakt (Baldessarini & Viguera, 1995; Baldessarini, 1995; Warner, 1994). Een uiterst geleidelijke uitsluiting van de antipsychotica gaat met minder terugval gepaard (Baldessarini & Viguera, 1995).

Er zijn echter ook onderzoeksresultaten die moeilijk 'wegverklaard' kunnen worden. Zo vonden Marder en medewerkers (1987) dat een standaarddosering van een antipsychoticum niet op een termijn van een jaar, maar wel op een termijn van twee jaar tot minder terugval leidde dan een lagere dosis. Daar staat weer tegenover dat uit naturalistische vervolgstudies niet duidelijk naar voren komt dat gebrek aan therapietrouw medebepalend is voor de kans op heropname (Soni, Gaskell & Reed, 1994).

Bij de afweging wel of niet door te gaan met het geven van antipsychotica moet ook de waslijst van mogelijke ongewenste effecten verdisconteerd worden (voor een overzicht, zie bijvoorbeeld Healy, 1993a, of Louwerens, Slooff & Moleman, 1994). Vooral de slecht te verhelpen tardieve dyskinesie is berucht (Morgenstern, Glazer, Niedzwiecki & Nourjah, 1987). Verder kunnen veelvuldig onaangename verschijnselen van subjectieve en objectieve onrust ontstaan (akathisie) alsmede, men zou kunnen zeggen in het verlengde van het gewenste 'beteugelende' effect, verschijnselen in de sfeer van akinesie en apathie (Van Putten & Marder, 1987). Zij lijken de prijs die betaald moet worden voor de bescherming tegen exacerbaties (Lader, 1993a). Terwijl Marder en medewerkers (1987, zie boven) een grotere profylactische werking vaststelden van een conventionele dan van een lage dosis antipsychoticum, signaleerden zij tevens een aanzienlijke toename van dit type ongewenste effecten. Vooral de akinesie en apathie kunnen leiden tot 'social disability' (Van Putten & Marder, 1987). Terwijl in het genoemde Northwick Park-onderzoek enerzijds een bescherming door antipsychotica werd vastgesteld tegen nieuwe exacerbaties, werden anderzijds ook sterke aanwijzingen gevonden dat hiervoor betaald moet worden met arbeidsongeschiktheid (Johnstone et al., 1990). Voor soortgelijke bevindingen, zie Kreisman en medewerkers (1988) en Mintz, Mintz & Phipps (1992). De twee typen ongewenste effecten zijn enigszins te bedwingen met onder meer anticholinerge anti-Parkinsonmiddelen en benzodiazepinen, maar deze middelen kunnen op hun beurt ook hun eigen ongewenste effecten met zich meebrengen (Blanchard & Neale, 1992). De ongewenste effecten van antipsychotica zijn een belangrijke reden voor therapieontrouw (Awad & Hogan, 1994).

Hoewel soms nog zeer hoge doses antipsychotica gegeven worden, hebben bovenstaande punten, alsmede enkele meta-analyses waaruit blijkt dat hoge doseringen gemiddeld geen aantoonbare voordelen hebben boven matige (Baldessarini, Cohen & Teicher, 1988; Bollini et al., 1994), ertoe geleid dat men de laatste tijd een aanzienlijk zuiniger beleid propageert dan voorheen (Moleman, 1995). Men komt daarmee, volgens Healy (1993b), weer ongeveer op de dosering die in de jaren zestig gebruikelijk was. De tot

voor kort opwaartse trend in de dosering suggereert overigens dat men vaak niet het gewenste effect zag dat men verwachtte. Een dosisverhoging waartoe men geneigd zou zijn als een 'therapietrouwe' patiënt toch wegens een exacerbatie opgenomen wordt, lijkt blijkens een (klein) onderzoek van Steingard, Allen & Schooler (1994; $N = 32$) weinig zin te hebben.

Hoe men ook de voors en tegens wenst af te wegen, in ieder geval geldt: "The case for giving neuroleptic drugs to chronic schizophrenics year in year out is much less compelling than the case for using them during acute episodes or exacerbations" (Kendell, 1993, p. 419).

2.4 Clozapine

Mogelijk zullen nieuwe antipsychotica, waarvan er vele te verwachten zijn, een doorbraak betekenen. Of dit geldt voor het momenteel zeer populaire, peperdure (Healy, 1993b) en gevaarlijke clozapine, hoewel voor sommige patiënten ongetwijfeld een belangrijke aanwinst (zie bijvoorbeeld de fraaie beschrijvingen van De Bruin, 1994), moet nog worden afgewacht. De grootschalige onderzoeken van Zito en medewerkers (1993) en Angst, Stassen en Woggon (1989), en ook het recente overzicht van Carpenter en medewerkers (1995) wijzen niet in die richting, en de 'geschiedenis van de psychiatrie leert dat scepticisme bij met al te veel hoerageroep geïntroduceerde nieuwe behandelingen of medicamenten op zijn plaats is' (Schene & Linszen, 1994, zie ook Bourne, 1994). Kurz en medewerkers (1996) rapporteerden onlangs dat over een termijn van 5 jaar 83% van 86 patiënten het gebruik van clozapine had beëindigd. Centorrino en medewerkers (1994) stelden in een volgens hen representatieve groep van 34 opgenomen mensen die het middel ruim twee jaar gebruikten, een forse hoeveelheid gedragsstoornissen vast plus een dito hoeveelheid bijwerkingen, zij het andersoortige dan die van de klassieke middelen. Anders dan de behandelaars waren de patiënten zeer ingenomen met het middel. Mogelijk heeft het een stemmingverbeterende werking (Zarate, Tohen & Baldessarini, 1995). Een punt van twijfel wordt ook gevormd door het feit dat in het belangrijkste onderzoek dat de aanzet vormde voor de huidige populariteit van clozapine en waaruit naar voren kwam dat 30% van als therapieresistent beschouwde patiënten er goed op reageerde, tegen 5% op een gangbaar antipsychoticum, naar huidige inzichten een veel te hoge dosis van het gangbare antipsychoticum werd gegeven (Cohen, Benes & Baldessarini, 1989; Healy, 1993b). Dankzij nauwlettend bloedonderzoek hebben zich overigens gelukkig minder sterfgevallen (door agranulocytosis) voorgedaan dan gevreesd werd: in de VS over een periode van 4½ jaar niet meer dan 12 (0,012%; Honigveld, 1996).

2.5 Antipsychotica en psychosociaal klimaat

Ongetwijfeld is de genoemde grote variatie in onderzoeksuitkomsten deels ook terug te voeren op verschillen in de (ervaren) leefomgeving van de patiënt. Gezien enerzijds de gewenste en ongewenste effecten van antipsychotica en anderzijds de bevinding dat zowel overstimulatie als onderstimulatie vanuit de omgeving een ongunstige invloed hebben op het verloop van schizofrene stoornissen (bijv. Wing, 1978), is het niet verwonderlijk dat waar omgevingskenmerken mede in het farmacologisch onderzoek betrokken werden, 'conclusions from prior studies have been enhanced, nullified, or

reversed, but seldom simply supported', zoals Paul opmerkt (1985, p. 14). (Zie bijv. Paul, Tobias & Holly, 1972, en Liberman, Falloon & Wallace, 1984 .) Globaal kan men echter zeggen dat antipsychotica vooral van nut zijn in een als belastend ervaren omgeving (Wing, 1978).

Een veel onderzocht aspect van de omgeving betreft de mate waarin, als een patiënt na een opname vanwege een psychose in het gezin terugkeert, de bejegening daar met 'expressed emotion' (EE) gepaard gaat, dat wil zeggen een emotioneel appèl op hem of haar gedaan wordt, vaak op kritische en 'eisende' wijze. Bebbington en Kuipers (1994) analyseerden onlangs de gegevens van 25 onderzoeken, waarbij van 518 patiënten de medicatie-status bekend was. De gunstigste situatie thuis bleek die waarin veelvuldig contact bestond met huisgenoten in een 'laag EE'-gezin; in dat geval was het percentage terugval na een jaar als de medicatie gecontinueerd werd 18%, en als overgegaan was op een placebo, 28%. De ongunstigste thuissituatie was die waarin veelvuldig contact bestond met huisgenoten in een 'hoog EE'-gezin; hier waren de percentages 51% (bij medicatie) en 75% (bij placebo). Het zou overigens interessant zijn te bekijken in hoeverre de verschillen tussen medicatie en placebo ook hier zijn toe te schrijven aan een abrupt ophouden met de medicatie.

Een tweede relevante bevinding betreft historische cijfers omtrent het aantal opnamen en de verblijfsduur van schizofreniepatiënten in psychiatrische instellingen voor en na de massale introductie van de antipsychotica omstreeks 1955. Toentertijd was in sommige Europese landen al enige tijd een 'sociaal-psychiatrische revolutie' (Warner, 1994) aan de gang, die eigenlijk tot op de dag van vandaag voortduurt en die – met groot succes – beoogde het lot en functioneren van schizofreniepatiënten ten goede te keren door het psychosociale klimaat in de vaak overvolle, slecht geoutilleerde inrichtingen te verbeteren en de patiënten zo veel mogelijk weer in de gewone samenleving op te nemen. De neerwaartse richting die de statistieken wat betreft aantal opnamen en opnameduur daardoor in die jaren lieten zien, bleek nauwelijks een versnelling te vertonen door de introductie van de antipsychotica, behalve volgens enkele gegevens in de toen nog ouderwetse instellingen met een slecht ('stresserend') psychosociaal klimaat (Bockoven & Solomon, 1975; Ram et al., 1992; Shepherd, 1990; Warner, 1994). In ruimere zin wordt het belang van 'sociaal klimaat' en 'cultuur', al valt moeilijk te preciseren hóe, ook gesuggereerd door aanwijzingen dat schizofrene stoornissen in ontwikkelingslanden een gunstiger beloop hebben dan in de Westerse wereld (Jablensky et al., 1992, 1994).

2.6 Antipsychotica, psychosociale maatregelen en psychotherapie

Zoals uit het bovenstaande naar voren komt, kan bij pogingen door psychosociale maatregelen of psychotherapie de 'quality of life' van schizofreniepatiënten te verbeteren, het gelijktijdig gebruik van antipsychotica in principe zowel een hulp als een hinderpaal zijn. Voor zover de middelen opflakkerende psychotische verschijnselen kunnen beteugelen vormen zij een goede 'hoeksteen'. Voor zover de middelen apathie, teruggetrokkenheid en dergelijke tweewegbrengen kunnen zij echter ook een hinderpaal vormen.

Ciampi en medewerkers (1993), onder verwijzing naar de *éminence grise* van het onderzoek naar schizofrenie, M. Bleuler, benadrukken deze laatste kant. Er bestaat

echter nauwelijks goed experimenteel onderzoek waarbij benaderingen met en zonder antipsychotica vergeleken worden. Ciompi en medewerkers (1992, 1993) en Mosher, Vallone en Menn (1995), die bij minimaal gebruik van antipsychotica het herstel van psychotische stoornissen vooral zoeken in het aanbieden van een veilige, ondersteunende omgeving, rapporteerden een ongeveer even grote effectiviteit als in naburige instellingen waar veel met antipsychotica gewerkt werd. Mezzina en Vidoni (1995) rapporteerden, in de context van de aparte opzet van de geestelijke gezondheidszorg in Triëst, zeer gunstig ogende resultaten op een termijn van vier jaar terwijl nauwelijks onderhoudsmedicatie gegeven werd. In het verleden zijn verder enkele onderzoeken uitgevoerd waarbij het succes van 'inzichtgevende', psychoanalytisch georiënteerde psychotherapievormen vergeleken werd met dat van antipsychotica. Hoewel er ongetwijfeld wat valt af te dingen op de uitvoering en interpretatie van deze onderzoeken (Karon, 1989), lijdt het geen twijfel dat deze ten gunste van de antipsychotica uitvielen. Aangezien deze psychotherapievormen zelfs niet zelden geheel averechts uitpakken, bepleit Mueser (1990) een moratorium op dit soort benaderingen.

Anders dan Ciompi en de zijnen benadrukt tegenwoordig bijna iedereen die zich met de revalidatie van schizofreniepatiënten bezighoudt de gunstige invloed van antipsychotica. 'Synergy between medication and cognitive therapy is a general feature of all the differing cognitive management programs being developed...' (Kingdon & Turkington, 1994, p. 182). In de praktijk betekent dit dat de recente en interessante pogingen om met CGT psychotische aberraties te lijf te gaan, bijna altijd uitgevoerd worden bij patiënten die tevens onverminderd antipsychotica blijven gebruiken, maar daar blijkbaar geen of onvoldoende baat bij hebben (zie bijvoorbeeld Alford & Correia, 1994; Bentall, Haddock & Slade, 1994; Chadwick, Lowe, Horne & Higson, 1994; Persaud & Marks, 1995). Het zou misschien de moeite waard zijn vergelijkend onderzoek uit te voeren in condities waarin de antipsychotica niet en juist wel (zeer langzaam) 'uitgesloten' of verminderd worden. Blijkens het klassieke, methodologisch zeer fraaie, maar helaas nooit herhaalde, onderzoek van Paul en medewerkers (1972) zou die laatste werkwijze misschien het leergedrag gunstig kunnen beïnvloeden (zie ook Cutmore & Beninger, 1990). Over de algemene en duurzame effectiviteit van CGT bij schizofreniepatiënten valt nog niets te zeggen.

3 Antidepressiva bij unipolaire depressies

3.1 Soorten en indicaties

Grofweg kan men de momenteel gangbare antidepressiva in drie groepen indelen:

A De klassieke antidepressiva. Hieronder valt imipramine, het eerste en nu ongeveer veertig jaar oude exemplaar dat nog steeds als een standaard geldt waarmee de effectiviteit van andere antidepressiva vergeleken wordt. De klassieke antidepressiva worden door de Nederlandse Ziekenfondsraad nog steeds als de middelen van eerste keuze beschouwd (Van der Kuy, 1996).

B De MAO-remmers. De oorspronkelijke vormen hiervan zijn in Nederland al geruime tijd niet zonder meer verkrijgbaar; de bijwerkingen werden te ernstig geacht, terwijl de effectiviteit volgens sommige onderzoeken te wensen overliet. Omdat zij echter bij

therapieresistente depressies gunstige resultaten hebben laten zien (zie Nolen, Haffmans, Bouvy & Duivenvoorden, 1993), kunnen zij nog wel op speciaal advies en na een 'bewustzijnsverklaring' aan de patiënt verstrekt worden. Nieuwe vormen (de 'MAO-A'-remmers) vertonen de vroegere ernstige bijwerkingen niet en daarvan is er momenteel in Nederland één geregistreerd: moclobemide. Dat dit middel met net zo veel vrucht toegepast kan worden bij therapieresistente depressies wordt echter betwijfeld (Vink, Nolen & Verbraak, 1994).

C De moderne antidepressiva. Hieronder vallen onder andere de bekende SSRI's ('selective serotonin reuptake inhibitors'), zoals fluoxetine (Prozac), fluvoxamine (Fevarin), paroxetine (Seroxat) en sertraline (Zoloft).

Alle thans gangbare antidepressiva lijken gemiddeld even effectief (Song et al., 1993; Workman & Short, 1993). Waarschijnlijk zijn de 'favoriete' indicatiegebieden iets verschillend, maar de overlap daarvan is in ieder geval bijzonder groot (Birkenhäger, Nolen & Moleman, 1992; Van den Hoofdakker & Van Berkestijn, 1989; Nolen, 1995).

De SSRI's zijn duur, maar leiden iets minder vaak tot vroegtijdige beëindiging van het gebruik dan de klassieke middelen, voornamelijk omdat zij wat minder frequent onacceptabele bijwerkingen vertonen (Song et al., 1993; Anderson & Tomenson, 1995). Een voordeel van deze nieuwe middelen is verder dat men zich er minder gemakkelijk mee kan suïcidieren (een voordeel dat overigens door Hoes, 1993, nogal gerelativeerd wordt). Hoewel voor de appreciatie van de waarde van antidepressiva zowel effectiviteitsaspecten als mogelijke nare bijwerkingen verdisconteerd moeten worden, zal in het onderstaande voornamelijk de effectiviteit ter sprake komen. Voor de bijwerkingen, die een enkele keer zeer ernstig kunnen zijn, zie bijvoorbeeld Birkenhäger, Nolen & Moleman (1992) en Cookson (1993). Als bijwerkingen van de SSRI's worden de laatste tijd nogal eens motorische stoornissen en akathisie gerapporteerd, al of niet in het kader van een 'serotoninesyndroom' (Fitzgerald & Healy, 1995; Leo, 1996; Offerhaus, 1994; Verhoeven, Noten, Tuinier & Van Schendel, 1995). Dat het gebruik van fluoxetine een enkele keer tot suïcidale neigingen kan leiden, een momenteel veel besproken kwestie, is naar alle waarschijnlijkheid juist (Healy, 1994). Of fluoxetine zich op dit punt ongunstig onderscheidt van andere antidepressiva is onduidelijk (Healy, 1994).

Er zijn geen neurochemische, neuro-endocrinologische, neurofysiologische of andere 'biologische parameters' gevonden waarmee men een goede voorspelling zou kunnen doen wie op een, al dan niet specifiek type, antidepressivum goed zal reageren. Veronderstellingen dat aan depressies specifieke ontregelingen in neurotransmissieprocessen ten grondslag liggen, zijn onbewezen, nauwelijks bewijsbaar en weinig plausibel (zie verder Van den Burg, 1994). Nota bene: tianeptine, een middel dat de serotonine-heropname bevordert in plaats van remt, is waarschijnlijk even effectief als een SSRI (Wilde & Benfield, 1995). Ook is het niet zo dat de nogal wisselend gedefinieerde 'vitale', 'endogene', 'endogenomorfe' of 'melancholische' depressie, die zich waarschijnlijk niet onderscheidt van een (dimensionaal) ernstige depressie, beter reageert op antidepressiva dan andere depressies (zie bijvoorbeeld Zimmerman & Spitzer, 1989, en ook Van den Burg, 1993, 1994).

Er zijn wel vaak enkele klinische indicatoren gevonden voor het te verwachten succes van antidepressiva, maar deze suggereren niet direct hoogst specifieke biologische

ontregelingen. Het succes is kleiner als er sprake is van een lange voorgeschiedenis van depressiviteit en van bijkomende 'persoonlijkheidsstoornissen'. Verder moet de depressie liefst niet te licht maar ook niet te ernstig zijn. In het laatste geval is een elektroshockbehandeling naar alle waarschijnlijkheid effectiever (Black, Winokur & Nasrallah, 1987; Sackeim, 1989), hoewel sommige resultaten weinig indrukwekkend zijn (Buchan et al., 1992) en er op het vergelijkend onderzoek methodologisch het een en ander aan te merken valt (Rifkin, 1988). Na een succesvolle behandeling is de kans op terugval echter groot (Lemstra, Leentjens & Van den Broek, 1996). Hierbij speelt wellicht een rol dat het doorgaans om zeer therapie-resistente depressies gaat; deze vormen in Nederland de voornaamste indicatie voor een elektroshockbehandeling.

De voorspelbaarheid van de effectiviteit van antidepressiva bij een individuele patiënt blijft voorsnog echter hoogst beperkt en er zijn ook geen duidelijke aanwijzingen dat voor het succes van niet-medicamenteuze benaderingen andere indicatoren gelden. Overzichten van de voorspelbaarheid, die elkaar overigens op verschillende punten tegenspreken, worden gegeven door Balon (1989), Free en Oei (1989), Goodwin (1993), Joyce en Paykel (1989), Maj (1994) en Schmauss en Erfurth (1993).

Bij de toepassing van antidepressiva wordt gewoonlijk onderscheid gemaakt tussen een 'acute' behandeling van zo'n zes weken, een voortgezette behandeling van bijvoorbeeld een half jaar om, bij succes van de acute behandeling, terugval te voorkomen, en een jarenlange, profylactische behandeling ter bescherming tegen nieuwe episoden (zie verder 3.3). Bij geen succes na zes weken wordt voortzetting van de behandeling met het betreffende middel niet zinvol geacht. Voor mogelijkheden op andere biologische behandelwijzen over te gaan bij therapie-resistentie, zie bijvoorbeeld Nolen, Zohar, Roose & Amsterdam (1994).

3.2 Acute behandeling

Uit 85 placebo-gecontroleerde onderzoeken naar de effectiviteit van antidepressiva berekenden Morris en Beck (1974) dat het 5-procents-significantie criterium ten gunste van het antidepressivum bereikt werd in 61 van de in totaal 93 vergelijkingen tussen antidepressivum en placebo. In ongeveer dezelfde verhouding rapporteren Janicak en medewerkers (1993, tabel 7.1), op basis van 79 onderzoeken ($N = 5159$), dat 63% van de depressieve patiënten verbeterde na gebruik van een (klassiek) antidepressivum, tegen 36% na gebruik van een placebo. Op basis van zestien omstreeks 1980 uitgevoerde onderzoeken komen Greenberg en Fisher (1989) uit op percentages van 59% tegen 36%.

Greenberg en Fisher (1994) menen dat enige specifieke antidepressieve werking van antidepressiva nog niet bewezen is. Een belangrijk argument is dat uit de weinige onderzoeken waarin werkelijk geprobeerd werd 'dubbelblindheid' te bewerkstelligen door met zogenaamde actieve placebo's te werken – placebo's met bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die van de antidepressiva – nauwelijks een verschil tussen placebo en antidepressivum naar voren kwam (Greenberg & Fisher, 1989; Thomson, 1982). Als 'niet-blindheid' een rol speelt, redeneerden Greenberg, Bornstein, Greenberg en Fisher (1992) verder, zou men kunnen verwachten dat de invloed daarvan minder groot is in onderzoeken waarvan de primaire bedoeling was een nieuw met een oud antidepressivum te vergelijken, maar waarbij daarnaast toch ook nog als extra controle

een (gewone) placeboconditie gebruikt werd. Blijkens 22 zulke onderzoeken – alle die zij konden vinden en die aan bepaalde minimumvoorwaarden voldeden – taxeerde de clinicus-beoordelaar in die situatie het placebo-antidepressivum verschil als zeer gering, volgens de auteurs twee tot vier keer kleiner dan in ‘gewoon’ dubbelblind onderzoek gevonden pleegt te worden. Waar ook bruikbare beoordelingen van de patiënten zelf gerapporteerd werden (elf onderzoeken), gaven deze zelfs hoegenaamd geen verschil te zien. Ook de correlatie die Greenberg en medewerkers (1994) vonden tussen de frequentie van de bijwerkingen en de grootte van het antidepressieve effect van fluoxetine, zoals gerapporteerd in verschillende ‘dubbelblinde’ vergelijkende onderzoeken met een placebo, doet een belangrijke rol van de feitelijke ‘niet-blindheid’ vermoeden.

Er zijn nog twee andere punten van belang voor een realistische taxatie van de effectiviteit van antidepressiva. Het eerste betreft de definitie van ‘verbetering’. Het meest gangbare criterium is: een halvering van de score op de Hamilton-schaal, de meest algemeen aanvaarde schaal waarmee een beoordelaar de ernst van een depressie aan kan geven. Hoewel ongetwijfeld in veel van de 79 door Janicak en medewerkers (1993) ‘samengevatte’ onderzoeken niet naar de letter gehanteerd, kan men aannemen dat dit de leidraad was bij hun berekeningen (zie Davis, Wang & Janicak, 1993). Daarnaast wordt wel als criterium genomen of een patiënt aan het eind van de acute behandeling ‘echt goed opgeknapt’ is. Meestal wordt dit geoperationaliseerd in een Hamilton-score lager dan 7 of 8 en dat resulteert in veel kleinere succespercentages (zie hieronder).

Het tweede punt betreft de vraag hoe de vele patiënten meegerekend worden die de behandeling niet afmaken. Het gaat vermoedelijk om gemiddeld 30 à 50% (Johnson, 1986; Maddox, Levi & Thompson, 1994; Myers & Branthwaite, 1992; Song et al., 1993; Tollefson, Holman, Sayler & Potvin, 1994), maar de aantallen kunnen oplopen tot twee derden (Paykel & Priest, 1992). Vaak worden de succespercentages niet berekend ten opzichte van al diegenen bij wie de behandeling gestart is, maar ten opzichte van diegenen die de medicatie geruime tijd gebruikt hebben. Anderzijds worden de stakers vaak wel weer verdisconteerd in vergelijkingen tussen placebo en antidepressivum waarbij, in plaats van ‘completer-analyses’, ‘eindpunt-analyses’ uitgevoerd worden. De laatste gegevens van de patiënten worden dan vergeleken bij beëindiging van de geplande behandeling óf bij voortijdig staken ervan. Een probleem is hier dat relatief veel patiënten met de placebo-behandeling bij (nog) hoge depressiviteitsscores blijken op te houden vanwege, zoals gerapporteerd wordt, ‘gebrek aan effect’. Dat kan echter (soms, deels) komen doordat de clinicus, die veelal overtuigd is van de waarde van een echt antidepressivum voor zijn patiënten en doorgaans heel goed weet wie wat krijgt, meer of minder actief heeft meegewerkt aan een (al te) vroegtijdige beëindiging van de placebo-behandeling. Bij eindpunt-analyses kan het ‘niet-blindheids’-probleem dus ook op deze manier een geflatteerd beeld opleveren van het verschil tussen antidepressivum en placebo. Tezelfdertijd kan daardoor bij een ‘completer-analyse’ de effectiviteit van het antidepressivum onderschat worden. Zoals Marks en medewerkers (1993b) in een ander verband opmerkten: “This methodological problem bedevils the entire field”.

De gegevens van Tollefson en medewerkers (1994) laten zien dat het nogal wat uitmaakt hoe men de effectiviteit berekent. Deze auteurs geven samenvattende cijfers van zeven onderzoeken waarin de effectiviteit en acceptatie van fluoxetine (Prozac) vergeleken

werd met die van een placebo. Als medewerkers van de firma die het antidepressivum maakt (Lilly) kan men hen er moeilijk van verdenken een te pessimistische kijk na te streven. De onderzoeken beoogden de vergelijking te baseren op een behandeling van vijf of zes weken na een week placebo.

Zoals tabel 1 echter laat zien, haakten velen van de in totaal 1891 depressieve patiënten – bijna allen met de diagnose van een minstens matig-ernstige, niet-psychotische, unipolaire depressie-in-engere-zin ('major depression') – vroegtijdig af. Van de uiteindelijk 41,8% uit de fluoxetinegroep gaf 14,1% als reden: onacceptabele bijwerkingen. Voor de uiteindelijk 50,4% stakers uit de placebogroep was dit 4,9%. Het percentage patiënten dat het fluoxetinegebruik staakte vanwege reële bijwerkingen in deze onderzoeken kan dus geschat worden op 9 à 10%. De andere redenen waren vermoedelijk vooral dat men geen positief resultaat bespeurde of dat men zich alweer voldoende opgeknapt voelde. Hierover werden echter geen mededelingen verstrekt.

Tabel 1 Uitval bij onderzoek naar de effectiviteit van fluoxetine en placebo bij depressieve patiënten ('major depression').

	fluoxetine	placebo
aanvankelijk		
aantal deelnemers	1322	569
na 2 weken	1261 (95,4%)	553 (97,2%)
na 4 weken	909 (68,8%)	362 (63,6%)
na 6 of 7 weken	769 (58,2%)	282 (49,6%)
Gegevens ontleend aan Tollefson et al. (1994) .		

* Het bereik van de gemiddelde scores is: 1 (helemaal niet van toepassing) - 5 (heel erg van toepassing)

Volgens het criterium dat de Hamilton-score gehalveerd moet zijn om van een verbetering te kunnen spreken, bedroeg het aantal verbeterde patiënten in de fluoxetinegroep 60% en in de placebogroep 35%. Deze percentages corresponderen dus vrij nauwkeurig met die van Janicak en medewerkers (1993) en Greenberg en Fisher (1989). Het zou echter veel te optimistisch zijn te concluderen dat dus 60% op fluoxetine 'respondeerde': die 60% is berekend op de 909 mensen (68,8% van de oorspronkelijke groep, zie tabel 1) die hetzij de hele behandeling afmaakten, hetzij na vier weken stopten. Het lijkt weinig plausibel dat veel uitvallers staakten vanwege het snel, door fluoxetine bereikte effect, waarna men verdere medicatie niet langer zinvol achtte.

Volgens het criterium dat men voor een belangrijk deel symptomvrij moet zijn om van een ondubbelzinnige verbetering te kunnen spreken (hier een Hamilton-score > 8) was dat voor 37% van de patiënten in de fluoxetinegroep het geval en voor 21% in de placebogroep. Daarbij is die 37% ook hier weer berekend op dezelfde groep van 909 'volhouders'. Het aanmerkelijke verschil tussen de 60% verbeterden volgens criterium 1 en 37% volgens criterium 2 illustreert dat veel mensen na een acute behandeling met antidepressiva met een 'rest-depressie' blijven zitten.

De derde vergelijking betrof een 'eindpunt-analyse'. Vergeleken werd het verschil tussen de Hamilton-score bij het begin van de behandeling en bij het laatste interview, of dat nu was aan het eind van de behandeling of al na twee of vier weken als de patiënt vervolgens afhaakte. Deze vergelijking leverde op dat de score in de fluoxetinegroep met gemiddeld 9,5 verminderde (van ongeveer 23,5 tot 14) en in de placebogroep met

gemiddeld 7,1 (van ongeveer 25,5 tot 18,4). Aangezien de standaarddeviatie van de verbeteringsscores binnen de groepen ongeveer 8,5 bedroeg, komt dit erop neer dat met fluoxetine slechts iets meer dan een kwart standaarddeviatie méér 'symptomenvermindering' bereikt werd dan met een placebo (een 'effect-grootte' van 0,28). Anders uitgedrukt: slechts 1,7% van de variantie van de verbeteringsscores kon aan het fluoxetinegebruik toegeschreven worden. Greenberg en medewerkers (1994), die een meta-analyse pleegden op de resultaten van alle gepubliceerde onderzoeken waarin de effectiviteit van fluoxetine met die van een placebo vergeleken werd, kwamen uit op een effect-grootte van 0,33. Zij baseerden hun berekening overigens niet op de verbeteringsscores, maar op de laatste scores op de Hamilton-schaal.

De geringe effectiviteit van antidepressiva komt navenant sterk naar voren in het zeer uitgebreide en goed gedocumenteerde overzicht van Greenberg en Fisher (1989), in de resultaten van grote onderzoeken bij de vele 'gemengd' depressief-angstige mensen die in de praktijk vaak antidepressiva zullen krijgen (Johnstone et al., 1980; Lipman et al., 1986, zie ook 4.2.1), en in de resultaten van 'naturalistisch' onderzoek, waarbij men een indruk probeert te krijgen van de effectiviteit van antidepressiva wanneer ze worden toegepast buiten de kaders van gecontroleerde proefopzettingen (Brugha et al., 1992; McCombs, 1990; Ramana et al., 1995). Uit dit laatste type onderzoek komt vooral ook naar voren dat de patiënten en/of dokters zich vaak niet aan de richtlijnen omtrent dosis en duur van de medicatie wensen te houden (Keller et al., 1992; Katon et al., 1992; Schulberg, Block & Madonia, 1995), terwijl de terugvalpercentages hoog zijn en het beloop niet zelden chronisch wordt. Wat de reden daarvan is (te weinig bespeurde effectiviteit?, ongewenste effecten?, vooroordelen?) is niet erg duidelijk, maar het roept in ieder geval de vraag op in hoeverre de in experimenteel onderzoek waargenomen effectiviteit van antidepressiva te generaliseren valt naar de praktijk van alledag.

Al met al lijkt het 'acute' effect van een antidepressivum ten opzichte van een placebo zeker niet op meer dan 0,5 begroot te moeten worden. Bij kinderen en adolescenten is geen grotere effectiviteit van antidepressiva dan van placebo vastgesteld (Fisher & Fisher, 1996; Hazell et al., 1995).

3.3 Langdurige behandelingen

Gezien de hoge terugvalpercentages, ook na beëindiging van voortgezette behandelingen (Paykel, 1994b), wordt tegenwoordig hoe langer hoe meer een zeer langdurige behandeling met antidepressiva voorgestaan. Greden (1993) adviseert levenslang antidepressiva voor te schrijven bij iedereen die voor de derde keer een depressieve periode doormaakt, bij 40-plussers die voor de tweede keer een depressieve periode doormaken en bij 50-plussers die een eerste depressieve periode beleven. Een voordeel van dit schema acht hij dat de clinicus het gemakkelijk kan onthouden.

De empirische basis voor dergelijke aanbevelingen is vooralsnog echter nogal dun. Veel onderzoek dat zich uitstrekt over meerdere jaren is nog niet gedaan (Montgomery, 1994) en voor zover uitgevoerd betrof het meestal kleine groepen waarvan men de representativiteit in hoge mate kan betwijfelen (Greenhouse, Stangl, Kupfer & Prien, 1991; Grof, 1994). Uit een van de grootste en langdurigste onderzoeken, waarbij nauwelijks uitval optrad, kwam naar voren dat van 107 patiënten met een recidiverende

depressie bij profylactisch gebruik van lithium of amitriptyline in beide gevallen over een termijn van drie jaar slechts 30% niet recidiveerde (Glen, Johnson & Shepherd, 1984).

De waarde van de profylaxe is bijna altijd als volgt onderzocht: was een patiënt na een acute behandeling met een antidepressivum hersteld en gedurende enige tijd 'gestabiliseerd', dan ging men óf door met de medicatie (een antidepressivum of lithium) óf men ging over op placebo. Moncrieff (1995), die een aantal onderzoeken bij voornamelijk bipolaire, maar ook bij unipolaire patiënten bespreekt, concludeert dat een profylactisch effect van lithium niet bevredigend is aangetoond. Eén punt, waarvoor Baldessarini en medewerkers (1996) onlangs sterke aanwijzingen verzamelden (bij bipolaire patiënten), kwam weer overeen met wat ook bij de onderzoeken naar de profylactische werking van antipsychotica ter sprake kwam. Namelijk dat de overgang naar placebo misschien voor een fors deel niet leidt tot een groter terugvalpercentage vanwege afwezigheid van lithium in het brein, maar omdat het daaraan na langdurig gebruik tamelijk abrupt onttrokken wordt – met als gevolg een maandenlange periode waarin de patiënt zeer gevoelig is voor terugval. Een heranalyse van eerdere gegevens brachten Greenhouse en medewerkers (1991) ertoe op dezelfde gronden eveneens de profylactische werking van antidepressiva bij unipolaire depressies te betwijfelen.

Min of meer in het verlengde van bovenstaande bevindingen en verklaringen daarvoor opperde Fava (1994, 1995) dat het langdurig gebruik van antidepressiva en andere psychofarmaca de hersenen misschien zodanig kunnen 'sensitiveren' dat dit op lange termijn tot een ongunstige prognose leidt (zie ook Baldessarini, 1994). Sommige oudere clinici, die de intrede van antidepressiva bij de behandeling van depressies hebben meegemaakt, meenden een toenemende 'labilisering' van de stemming te signaleren (bijv. Kukopulos et al., 1983). De kwestie is overigens nog zeer onduidelijk en omstreken (zie ook Krüger, Bräunig & Young, 1996). Als het echter allemaal waar zou zijn – dat het gebruik van antidepressiva op den duur tot 'sensivering' leidt, en bij staking tot langdurige extra gevoeligheid voor recidivering, terwijl het blijven gebruiken dan tezelfdertijd enige bescherming kan bieden – zou dat in ieder geval betekenen dat men moeilijk meer van de middelen af kan komen.

3.4 Antidepressiva en cognitieve gedragstherapie (CGT)

Hieronder beperken we ons tot vergelijkend onderzoek bij niet-opgenomen patiënten, omdat bij opgenomen patiënten zulk onderzoek onvoldoende heeft plaatsgevonden. Als het om zeer diepe en/of psychotische depressies gaat, ligt dat in de rede: dan valt waarschijnlijk niet veel te verwachten van pogingen tot psychotherapie. Enkele bevindingen suggereren echter dat CGT, al dan niet in combinatie met antidepressiva, ook bij opgenomen patiënten soms vruchtbaar kan zijn (vgl. Scott, 1996; Thase & Howland, 1994; Stuart & Bowers, 1995).

Bij niet-opgenomen patiënten komt, blijkens meta-analyses en enkele overzichtsartikelen, een acute behandeling met CGT in meerdere of mindere mate als effectiever uit de bus dan een acute behandeling met antidepressiva (Dobson, 1989; Greenberg & Fisher, 1989; Depression guideline panel, 1993; Scott, 1996; Wexler & Cicchetti, 1992; Wexler & Nelson, 1993). Of de meer ernstig depressieve patiënten misschien juist meer baat hebben bij de psychofarmaca is nog onduidelijk (Elkin et al.,

1996; Muñoz et al., 1994; Persons, Thase & Crits-Cristoph, 1996). De meta-analyse van Wexler en Cicchetti (1992) leidde verder tot de conclusies dat *a* meer mensen een farmacotherapie staken dan een psychotherapie (meerdere vormen daarvan waren in deze analyse betrokken), en *b* men in eerste instantie het beste alléén psychotherapie kan geven, zonder aanvullende medicatie. De combinatie leverde hoogstens marginale winst op en zou altijd het probleem van de bijwerkingen met zich meebrengen. De marginale winst van een combinatie komt eveneens naar voren uit de overzichten van Conte, Plutchik, Wild en Karasu (1986) en Free en Oei (1989). Free en Oei komen, evenals Wexler en Cicchetti, tot de conclusie dat het verschil combinatie-psychotherapie kleiner is dan het verschil combinatie-farmacotherapie.

Er zijn echter gronden om de grotere acute effectiviteit van CGT te relativiseren. Deze zijn goed te illustreren aan vijf, hieronder op te sommen aspecten van de recente resultaten van het groot opgezette, in drie onderzoeksinstituten uitgevoerde, NIMH-onderzoek (voor de laatste berekeningen zie Gibbons et al., 1993). In totaal werden 250 matig-ernstig depressieve patiënten at random aan vier typen behandeling toegewezen: CGT, IPT (interpersoonlijke psychotherapie), I + CM (imipramine plus 'clinical management', d.w.z. dat tevens naar bevind van zaken ondersteunende gesprekken gevoerd werden) en P + CM (placebo plus 'clinical management').

1 Gelijkelijk verspreid over de vier condities, staakte ongeveer een derde van de patiënten de zestien weken durende behandeling vroegtijdig, 25% uit onvrede met de behandeling (Elkin et al., 1989). Dergelijke gegevens bemoeilijken generalisaties uit experimenteel onderzoek als 'behandeling x is het beste'.

2 De dosis van het antidepressivum was zeker niet te laag en de inname werd via bloedmonsters goed gecontroleerd. Sommige eerdere vergelijkende onderzoeken waren op deze en aanverwante punten minder vlekkeloos en dit kan de resultaten ten gunste van CGT beïnvloed hebben (Hollon, Shelton & Loosen, 1991).

3 CGT was ongeveer even effectief als imipramine, dat wil zeggen (niet-significant) slechter in termen van de gemiddelde verbetering op de Hamilton-schaal (Elkin et al., 1989) en (niet significant) beter in termen van het percentage mensen dat gedurende acht weken na de behandeling geheel opgeknapt bleef (Shea et al., 1992). Jacobson en Hollon (1996a, 1996b) beargumenteren dat de voor CGT minder gunstige resultaten dan men op grond van eerdere bevindingen zou verwachten wellicht terug te voeren zijn op de onvoldoende kwaliteit van de geleverde CGT in twee van de drie onderzoeksinstituten, en dat bij de onderzoekers aldaar een parti-pris bestond voor andere benaderingen. Als Jacobson en Hollon echter gelijk hebben en het allemaal 'nauw luistert', brengt dit generalisatieproblemen met zich mee. In de praktijk van alledag passen therapeuten, die vaak zo hun eigen opvattingen hebben (zie ook Coyne & Schwenk, 1995), misschien CGT ook niet altijd optimaal toe. In feite hebben we dan met hetzelfde type probleem te maken als bij de 'naturalistische' toepassing van antidepressiva (zie boven), maar misschien is het probleem groter bij psychotherapieën.

4 Aan het eind van de behandelingsperiode werd in alle vier condities, inclusief P + CM, een zeer forse en ongeveer even grote verbetering bereikt (in de P + CM-conditie slechts iets minder groot). Hieruit blijkt weer eens hoe sterk de combinatie van tijd, placebo en aandacht werkt en dat het 'surplus' van diverse 'actieve' behandelwijzen, althans op korte termijn, niet groot is en onderling weinig verschilt. In een

belangwekkend onderzoek bij (niet al te) depressieve patiënten in Schotse huisartspraktijken kwam recentelijk naar voren dat hulp van een maatschappelijk werk(st)er ook al even effectief was als zowel antidepressieve medicatie als CGT en bovendien het meest gewaardeerd werd (Scott & Freeman, 1992). Verder bleek onlangs een zeer weinig tijd vergende 'problem solving'-benadering zeker niet onder te doen voor een behandeling met antidepressiva (Mynors-Wallis, Gath, Lloyd-Thomas & Tomlinson, 1995).

5 Met antidepressiva werden gemiddeld sneller verbeteringen bereikt (Gibbons et al., 1993). Dit is een meer algemene bevinding (zie bijvoorbeeld Scott & Freeman, 1992) en dit kan als een voordeel van antidepressiva gelden.

Afhankelijk van welke aspecten men wenst te accentueren kan men meer of minder de effectiviteit op korte termijn van CGT of antidepressiva benadrukken. Schrijver dezes meent dat men op grond van de huidige gegevens kan zeggen dat CGT grosso modo minstens zo effectief is als antidepressiva. Maar men zou ook kunnen zeggen dat het voor de directe resultaten van een acute behandeling niet veel uitmaakt welke benadering men kiest.

Veel belangrijker is de vraag in hoeverre de verbeteringen beklijven. In dit opzicht hebben vijf onderzoeken, inclusief dat van het NIMH (Shea et al., 1992), sterke aanwijzingen ten gunste van CGT opgeleverd (vgl. Scott, 1996). In het onderzoek van Evans en medewerkers (1992) werd wel de behandeling met antidepressiva een jaar lang gecontinueerd, maar niet de behandeling van drie maanden met CGT, zonder dat dit na twee jaar de algemene trend ten gunste van CGT omkeerde. Vooral vanwege de effectiviteit op langere termijn valt er veel voor te zeggen CGT vooralsnog als therapie van eerste keuze te beschouwen.

Dat wil niet zeggen dat die effectiviteit zeer groot is. De NIMH-resultaten waren uiteindelijk voor alle condities nogal teleurstellend. De percentages patiënten die de behandeling afmaakten, goed herstelden en vervolgens achttien maanden lang in die toestand bleven zonder verdere behandeling, bedroegen 28% voor CGT, 17% voor IPT, 18% voor P+CM en 15% voor I+CM (Shea et al., 1992). Dergelijke uitkomsten geven voedsel aan de volgens Paykel (1994a) gegroeide mineurstemming omtrent de behandelbaarheid van mensen die hulp zoeken vanwege hun depressies. Zij nopen zeker tot nader onderzoek naar andere behandelstrategieën, bijvoorbeeld de hierboven sub 4 genoemde, maar ook combinatievormen van CGT en antidepressiva, waarvan de mogelijke waarde op langere termijn nog slecht onderzocht is. Bij voldoende ernstig depressieve patiënten verdient vooral de strategie van Fava en medewerkers (1994b) uitgebreid onderzoek. Waar een behandeling van 3 à 5 maanden met antidepressiva redelijk succesvol was, slopen zij deze vervolgens (zeer!) langzaam uit en startten, wanneer er nog restsymptomen waren, gelijktijdig een daarop gerichte CGT. Restsymptomen blijven meestal bestaan na een behandeling met antidepressiva en blijken goede voorspellers van terugval (vgl. Fava et al., 1994b; Paykel et al., 1995). De resultaten van een eerste vergelijkend onderzoek naar de terugvalpercentages waren bemoedigend ($N = 40$): op een termijn van twee jaar 15% als CGT volgens dit schema gegeven werd en 35% bij 'clinical management' in plaats van CGT (Fava et al., 1994b). Op een termijn van vier jaar waren de percentages resp. 35% en 70% (Fava et al., 1996).

4 Anxiolytica bij angststoornissen

4.1 Veelheid en verscheidenheid

Vele middelen, van zeer uiteenlopende aard, kunnen met meer of minder succes worden toegepast voor de bestrijding van angst (Burger, 1976; Caldwell, 1978; Hollister, 1994; Medawar, 1992; Van Praag, 1988). Het gaat daarbij meestal om stoffen die tevens sederen en de slaap bevorderen zodat het onderscheid tussen anxiolytica, sedativa en hypnotica niet gemakkelijk te maken valt. Van oudsher veel gebruikt zijn 'natuurproducten' als alcohol (waarschijnlijk het oudste en meest gebruikte middel), opium en opiumderivaten (zeer populair in de vorige eeuw; Dunning, 1995), marihuana (Snyder, 1971) en valerian (Bos, Woerdenbag & Zwaving, 1994). Verder zijn er de vroeger veel voorgeschreven, maar nu hoofdzakelijk vanwege de vele ongewenste effecten als (bijna) geheel obsoleet beschouwde middelen als chloralhydraat, paraldehyde, broomverbindingen, barbituraten en meprobamaat. Momenteel behoren, op enkele uitzonderingen na, bijna alle middelen die in Nederland als 'anxiolytica' geregistreerd staan (Van der Kuy, 1996) tot de klasse der benzodiazepinen: zeer gelijksoortige stoffen die alle, zij het soms met verschillend differentieel gewicht, een angstverminderende, slaapverwekkende, spierslappende en anti-epileptische werking hebben. De uitzonderingen zijn hydroxyzine, een antihistaminicum, en buspiron, een zogenaamd azapiron, waarvan vermoedelijk binnenkort ook andere varianten op de markt zullen komen. Antipsychotica (in lage dosering) kunnen echter vaak met weinig minder vrucht angst bestrijden (Heinrich & Lehmann, 1992; Hollister, Müller-Oerlinghausen, Rickels & Shader, 1993; Zitman, 1988). Verder worden in toenemende mate antidepressiva gebruikt bij angststoornissen (zie hieronder). Zowel antipsychotica, antidepressiva als anxiolytica kunnen dus als anxiolytica aangemerkt worden. Ten slotte worden soms ook nog bèta-blokkers gebruikt, middelen die vooral ingezet worden bij hartproblemen.

Gezien de grootte en heterogeniteit van het arsenaal wordt hier speciale aandacht gegeven aan de vraag in hoeverre de als anxiolytica geregistreerde middelen, de antipsychotica, de antidepressiva en de bèta-blokkers ongeveer even effectief zijn bij de bestrijding van de diverse angststoornissen. Door twee samenhangende problemen is die vraag echter niet erg stellig te beantwoorden. Het eerste probleem is dat hij om velerlei redenen meestal niet of onvoldoende onderzocht is. Eén reden kan zijn dat weliswaar middel A misschien niet onderdoet voor B, maar dat het weinig zinvol is dit te onderzoeken omdat het gebruik van A naar alle waarschijnlijkheid met meer ongewenste effecten gepaard gaat dan het gebruik van B. Zo wordt vooral uit beduchtheid voor de bijwerkingen de effectiviteit van antipsychotica bij angststoornissen tegenwoordig nauwelijks onderzocht. Een andere reden is dat verreweg het meeste onderzoek (mede)gefinancierd wordt door de farmaceutische industrie, en dat die erop gespist is voor een bepaalde indicatie vooral de effectiviteit van de eigen, liefst nieuwe (en dure) middelen aan te tonen en te benadrukken. Veel onderzoek is dan ook speciaal gericht op die middelen waarmee men een marktsegment hoopt te veroveren, en daarmee wordt licht de indruk gewekt dat deze exclusief geschikt zijn voor de betreffende indicaties (Healy, 1990b, 1993a). Als één van meer voorbeelden beschrijft Healy hoe Upjohn destijds kosten noch moeite spaarde om het nieuw ontwikkelde, hoog potente benzodiazepine alprazolam (Xanax) speciaal op de markt te positioneren voor de zojuist in DSM-III als aparte ziektecategorie geïntroduceerde paniekstoornis. De paniekstoornis kwam zodoende wel als de ziekte van Upjohn bekend

te staan. Als ander voorbeeld noemt hij de ‘marketing’ van het antidepressivum clomipramine als specifiek werkzaam middel bij obsessief-compulsieve stoornissen.

Het tweede probleem betreft de veranderende voorschriften voor een ‘juiste’ diagnostiek. De premisse van het huidige psychofarmacologische onderzoek is bijna altijd dat de angststoornissen in discrete, volgens het DSM-systeem gedefinieerde entiteiten uiteenvallen, en dat men voor elk van deze afzonderlijke ‘ziekten’ de specifiek werkzame medicatie dient aan te tonen. Strikt genomen kan dan met elke nieuwe DSM-definitie de waarde van vroeger vergelijkend onderzoek betwijfeld worden. Die waarde is dan zeker dubieus waar globale en weinig precieze ‘lump-diagnosen’ uit het pre-DSM-tijdperk gehanteerd werden, zoals ‘chronische angst’ of ‘het neurotisch syndroom’. Hollister en medewerkers (1993) en Janicak en medewerkers (1993) scharen die onderzoeken in hun overzichten onder het kopje ‘gegeneraliseerde angststoornis’, maar de patiëntengroepen zullen volgens de DSM-inzichten ongetwijfeld meestal op zijn minst zowel gegeneraliseerde angststoornissen, paniekstoornissen als dysthymieën hebben omvat. Er valt echter veel te zeggen voor het standpunt van bijvoorbeeld Tyrer (1989) dat een lump-diagnose realistischer is dan nadere opsplitsingen, mede gezien de enorme hoeveelheid ‘comorbiditeit’ die de ‘splitter’s dream’ van aparte DSM-entiteiten ook in het algemeen blijkt op te leveren (Clark, Watson & Reynolds, 1995). Met een lump-diagnose worden in ieder geval veel mensen met comorbiditeit niet uit het onderzoek geweerd. Dit komt de generalisatiemogelijkheden van de onderzoeksbevindingen naar de praktijk ten goede, een niet gering probleem bij het vele onderzoek dat zich vooral tracht te richten op ‘zuivere’ groepen. Hierna wordt daarom allereerst, onder het label ‘gegeneraliseerde angststoornis in ruime zin’, aandacht geschonken aan onderzoeken bij ‘gelumpte’ patiëntengroepen.

Vervolgens komen de resultaten aan de orde bij de belangrijkste DSM-diagnosen, namelijk de gegeneraliseerde angststoornis (‘in enge zin’), de paniekstoornis, de obsessieve-compulsieve stoornis en de sociale fobie. Op veranderingen in de diagnostiek sinds DSM-III en op comorbiditeitskwesties wordt niet of nauwelijks ingegaan. Soms, bijvoorbeeld bij de gegeneraliseerde angststoornis, beslaat een acute behandeling gemiddeld niet meer dan zo’n vier weken, maar soms ook, bijvoorbeeld bij de obsessieve-compulsieve stoornis, minstens tien weken. Evenals in 3.2 wordt in 4.2 gepoogd een surplus-effectiviteit ten opzichte van een placebo aan te geven met een ‘effect-size’ (ES). Anders dan in 3.2 wordt daarbij minder aandacht geschonken aan berekeningsproblemen, die hier overigens soortgelijk zijn, maar wordt vooral beoogd zeer globale richtcijfers te geven, met zo veel mogelijk gebruik van reeds uitgevoerde meta-analyses.

4.2 Acute behandeling

4.2.1 Gegeneraliseerde angststoornis in ruime zin

Voor gegeneraliseerde angststoornissen, in ruime of in enge zin, worden van oudsher benzodiazepinen de aangewezen medicatie geacht. Uit de talloze, meestal vóór de introductie van DSM-III verrichte onderzoeken, waarbij uitgegaan werd van een ruime definitie, valt echter moeilijk een typerende ES te destilleren. Volgens Solomon en Hart (1978), die 78 oude onderzoeken kritisch bekeken, zaten die gewoonlijk zo slecht in elkaar dat eigenlijk niet eens gezegd kan worden dat er enig verschil is met een placebo. Vandaar wellicht dat Janicak en medewerkers (1993) zich niet aan cijfers

waagden. In het Quality Assurance Project (1985) werd wel een poging gedaan. Op basis van 81 onderzoeken, die soms vergelijkingen tussen placebo en benzodiazepine betroffen, maar meestal alleen vergelijkingen onderling van psychofarmaca (en enkele andere vormen van therapie), werd berekend dat men gemiddeld, op een grote variëteit van angstschalen, 1,43 standaarddeviatie (*SD*) placht te verbeteren na gemiddeld vier weken gebruik van een benzodiazepine, tegen 0,71 *SD* bij gebruik van een placebo. Daarmee zou een ES van 0,72 het resultaat zijn. Het probleem is echter dat de 0,71 *SD* gebaseerd is op 18 onderzoeken en de 1,43 *SD* op 48 onderzoeken, zodat vele factoren het surplus van 0,72 bepaald kunnen hebben. Van Balkom, Nauta en Bakker (1995) wijzen op dit probleem bij dergelijke 'tussen-onderzoek' meta-analyses. Een 'binnen-onderzoek' meta-analyse, waarbij men zich beperkt tot de eigenlijke vergelijkende onderzoeken tussen placebo en benzodiazepine, zou waarschijnlijk een zuiverder beeld geven maar is niet uitgevoerd.

Een inspectie van enkele grote en niet al te oude onderzoeken (vgl. Hollister et al., 1993) leert echter dat er in ieder geval sprake is van een enorme variatie in de gevonden verschillen tussen benzodiazepine en placebo en dat een ES meestal niet goed berekend kan worden. Afgaande op de scores op de Hamilton Angst-schaal, suggereren bijvoorbeeld de gegevens van een groot Engels onderzoek (Anonymous, 1980; $N = 783$) een zeer fors verschil, komt uit een onderzoek van Lipman en medewerkers (1977; $N = 638$) een bescheiden ES van 0,44 naar voren en vinden Meibach, Dunner en Wilson (1987; $N = 133$) na drie weken geen enkel verschil meer. In het Nottingham-onderzoek (Tyrrer et al., 1988), waarin grote zorg aan de blindheid van de beoordelingen besteed werd, kwam een benzodiazepine zelfs als minder effectief uit de bus dan een placebo of een klassiek antidepressivum; deze twee bleken allebei even effectief (totale $N = 81$).

Dat een klassiek antidepressivum zeker niet onderdoet voor een benzodiazepine, komt eveneens naar voren uit de overzichten van Hollister en medewerkers (1993) en uit de vergelijkbare onderzoeken van Johnstone en medewerkers (1980; $N = 240$) en Lipman en medewerkers/Kahn en medewerkers (1986; $N = 667$), bij mensen met een 'neurotische' angst en/of depressie. Hoewel in de verbale voorstelling van zaken sterk verschillend, werd in beide onderzoeken een zeer klein verschil tussen benzodiazepine en placebo gevonden en een iets groter verschil tussen antidepressivum en placebo, met $ES_n > 0,40$ op de Hamilton-schaal, ongeacht of de patiënten overwegend depressief of angstig waren. Een vergelijking tussen SSRI en placebo is nog niet gemaakt, maar één onderzoek liet zien dat de effectiviteit van een SSRI vergelijkbaar is met die van een benzodiazepine (Laws, Ashford & Anstee, 1989; $N = 105$). Voor de eveneens vergelijkbare effectiviteit van antipsychotica en enige andere, nu obscure middelen, zie Hollister en medewerkers (1993).

In het kader van een zorgvuldig en groot ($N = 240$) onderzoek, waarin tevens een wekelijkse mini-psychotherapie van 15-20 minuten gegeven werd, stelden Shapiro, Struening, Shapiro en Milcarek (1983) alleen in de eerste week van een zesweekse behandeling een zeer klein verschil tussen benzodiazepine en placebo vast (Hamilton-ES = 0,27). Zij vonden bovendien dat 'aspecifieke factoren' veel belangrijker waren voor de verbetering dan de (specifieke) inhoud van de tabletten. Die 'aspecifieke factoren' betroffen zaken als hoe aardig en competent de patiënt de psychiater vond, hoe positief hij of zij een zojuist ingeslikte placebo bleek te waarderen (in een 'placebo test') en hoe positief hij of zij in het algemeen stond tegenover een behandeling met medicijnen. Wellicht dat een reden van de grote variatie in de gevonden verschillen ten opzichte

van een placebo gezocht moet worden in een combinatie van dergelijke specifieke 'verwachtings'factoren en de meestal feitelijke niet-blindheid van de patiënten en beoordelaars.

4.2.2 Gegeneraliseerde angststoornis in enge zin

Een 'tussen-onderzoek' meta-analyse van Hunt en Singh (1991) laat ook hier een enorme variabiliteit van de gevonden verschillen tussen benzodiazepine en placebo zien, maar gemiddeld een nog groter surplus-effect van de benzodiazepinen dan in het Quality Assurance Project naar voren kwam: $ES = 1,15$. Als men zich echter, zoals Perry, Garvey en Noyes (1990), alleen baseert op 'binnen-onderzoek' vergelijkingen, komt een veel kleiner effect naar voren. Perry en medewerkers traceerden zeven tussen 1980 en 1989 uitgevoerde vergelijkende onderzoeken en vonden dat slechts drie een statistisch significant verschil opleverden, terwijl een vierde dit alleen liet zien voor 'dysfore' patiënten. Van die drie maakte het reeds genoemde onderzoek van Kahn en medewerkers (1986) deel uit ($ES > 0,40$), alsmede een onderzoek van Rickels, Weisman en Norstad (1982; $N = 144$) waarvoor een Hamilton-ES van omstreeks 1 geschat kan worden. Hamilton-ESn in de orde van 0,30-0,40 komen naar voren uit drie recente, tamelijk grote ($100 > N > 180$) onderzoeken (Cutler, Sramek & Keppel Hesselink, 1993; Kragh-Sorensen et al., 1990; Rickels, Downing, Schweizer & Hassman, 1993a).

Naast die van benzodiazepinen is vooral de effectiviteit van buspiron onderzocht. Kwantificering in een ES is ook hier lastig. Enerzijds suggereren de gegevens van zeven onderzoeken (Gammons et al., 1992) een niet onaanzienlijk verschil met een placebo (een ES valt moeilijk te destilleren), maar anderzijds vermeldt Keppel Hesselink (1995) dat slechts in twee op de twaalf door de industrie gefinancierde 'trials' om buspiron geregistreerd te krijgen een duidelijk verschil met placebo aantoonbaar was. Een nieuw onderzoek van Sramek en medewerkers (1996; $N = 121$) liet een Hamilton-ES van 0,45 zien. Een dergelijke waarde stemt goed overeen met de genoemde ESn van benzodiazepinen en met het feit dat vergelijkingen tussen buspiron en een benzodiazepine geen noemenswaard verschil hebben opgeleverd (Hollister et al., 1993; Hunt & Singh, 1991; Sacchetti, Zerbini, Banfi & Tansella, 1994).

Conform de in 4.2.1 gesignaleerde trend, vonden Rickels en medewerkers (1993a) aanwijzingen, dat een klassiek antidepressivum als imipramine minstens zo effectief is als een benzodiazepine. Een lage dosis antipsychoticum (Kragh-Sorensen et al., 1990; Mendels, Krajewski & Huffer, 1986) en hydroxyzine (Darcis et al., 1995) lijken eveneens niet of nauwelijks voor benzodiazepinen onder te doen. Bèta-blokkers zijn door de bank genomen minder effectief gebleken (Birkett & Tyrer, 1990). Onderzoeken met SSRI's zijn nog niet uitgevoerd.

4.2.3 Paniekstoornis en agorafobie

Het meest met placebo vergeleken zijn alprazolam (zie 4.1) en imipramine. Imipramine omdat, volgens een theorie die ten grondslag lag aan de introductie van de paniekstoornis in DSM-III, speciaal een dergelijk antidepressivum paniekaanvallen zou blokkeren. De twee middelen zijn echter even effectief gebleken en er is ook geen overtuigende reden om te veronderstellen dat andere klassieke antidepressiva, andere hoog-potente benzodiazepinen of gewone benzodiazepinen (mits in voldoende hoge dosering), of MAO-remmers minder effectief zijn (Hollister et al., 1993; Janicak et al., 1993; Van Balkom et al., 1995; Noyes et al., 1996). Ter bepaling van gemiddelde ESn werden in meta-analyses vaak verschillende aspecten van het klinische beeld uitgesplitst,

zoals de ernst van de paniekaanvallen, de meestal bijbehorende agorafobie, de depressiviteit en de angst. Dit heeft echter niet veel duidelijkheid verschaft met betrekking tot de vraag welk middel speciaal voor welk aspect nuttig is (Van Balkom et al., 1995). Globaal komt een ES van ongeveer 0,50 naar voren uit de gepleegde meta-analyses (Boyer, 1995; Clum, Clum & Surls, 1993; Gould, Otto & Pollack, 1995; Mattick, Andrews, Hadzi-Pavlovic & Christensen, 1990; Wilkinson, Balestrieri, Ruggeri & Bellantuono, 1991). Groot belang dient echter gehecht te worden aan het extreem kleine effect dat alprazolam en imipramine bleken te sorteren in verreweg de grootste en door de industrie zorgvuldig begeleide onderzoeken die ooit werden uitgevoerd, de Cross-national collaborative panic study, phase 1 (Ballenger et al., 1988; $N = 358$) en de Cross-national collaborative panic study, phase 2 (1992, $N = 1168$). Zie vooral ook de daarbij gerefereerde commentaren. Uit de cijfers van Boyer (1995), die toegang had tot de computerfiles van phase 2 (gemiddelden en standaarddeviaties werden nauwelijks gepubliceerd), blijkt dat met betrekking tot de paniekvermindering de ES voor alprazolam gemiddeld 0,16 bedroeg en voor imipramine 0,24. Over andere gedragsaspecten rapporteert Boyer niet. Uit een onderzoek van Marks en medewerkers (1993a; $N = 154$) bleek eveneens een zeer gering effect van alprazolam. Zie ook de hierbij gerefereerde commentaren.

Boyer laat eveneens getallen zien waaruit naar voren komt dat de paniek het effectiefst bestreden wordt met SSRI's of het half-serotonerge clomipramine. Vooralsnog dient deze bevinding echter met enige reserve gezien te worden: 1 de genoemde SSRI-studies met hoge ES'n zijn nogal klein; 2 de tabellen van Janicak en medewerkers (1993, p. 457) suggereren merkwaardigerwijs dat enig verschil kan liggen aan het feit dat waar SSRI's gebruikt werden, vooral het placebo-effect kleiner was; 3 enkele rechtstreekse vergelijkingen van SSRI's met een als niet-serotonerg beschouwd antidepressivum hebben nog geen overduidelijk verschil laten zien (Bakish et al., 1996; Bystritsky et al., 1994; Janicak et al., 1993). Intussen valt al wel een duidelijke switch in voorkeur naar een behandeling met SSRI's waar te nemen (Jobson, 1995).

De effectiviteit van andere dan de genoemde middelen, zoals antipsychotica, is niet of nauwelijks onderzocht. De effectiviteit van buspiron is echter minimaal gebleken (Hollister et al., 1993; Sheehan et al., 1993).

4.2.4 Dwangstoornis

De positionering van clomipramine (zie 4.1) als een specifiek voor dwangstoornissen geschikt farmacon is zeer succesvol geweest: in alle recente meta-analyses is het als het meest effectieve middel uit de bus gekomen (Van Balkom, Van Oppen, Vermeulen & Van Dijck, 1994; Greist et al., 1995; Piccinelli, Pini, Bellantuono & Wilkinson, 1995; Stein, Spadaccini & Hollander, 1995). Blijkens het overzicht van Greist en medewerkers (1995) leverde een zeer groot onderzoek ($N = 520$) voor clomipramine een ES van 1,48 op, terwijl uit eveneens grote onderzoeken voor fluoxetine ($N = 355$), fluvoxamine ($N = 320$), en sertraline ($N = 325$), evenals uit de meta-analyse van Piccinelli en medewerkers (1995), voor SSRI's slechts een ES van omstreeks 0,50 naar voren kwam. Een recente, directe vergelijking van placebo, clomipramine en de SSRI paroxetine resulteerde echter voor beide middelen in een even grote ES van slechts 0,37 (Zohar et al., 1996; $N = 406$). Uit drie recente, niet placebo-gecontroleerde onderzoeken van Freeman en medewerkers (1994; $N = 64$), Koran en medewerkers (1996; $N = 79$) en Ravizza en medewerkers (1996; $N = 252$) komt verder eveneens geen enkel verschil naar voren tussen clomipramine, fluoxetine en fluvoxamine. Volgens de cijfers van

Piccinelli en medewerkers (1995) zou de gemiddelde, naar *N* gewogen ES voor clomipramine die uit een aantal andere, meestal zeer kleine onderzoeken naar voren kwam, 0,80 bedragen. Hoe echter ook precies de ES te taxeren, dat clomipramine effectiever zou zijn dan SSRI's is nu in ieder geval wel heel onwaarschijnlijk geworden. Gezien de vele ongewenste effecten van clomipramine, lijkt zich een voorkeur voor SSRI's af te tekenen (Fineberg et al., 1992).

Minder onwaarschijnlijk, maar verre van bewezen, is dat bovenstaande, als serotonerg beschouwde antidepressiva (hoewel clomipramine dat slechts ten dele is) effectiever zijn dan andere antidepressiva. Dit wordt vaak als vaststaand feit beschouwd en komt zowel uit de 'tussen-onderzoek' meta-analyse van Van Balkom en medewerkers (1994) naar voren als uit de 'binnen-onderzoek' meta-analyse van Piccinelli en medewerkers (1995). Als echter de nieuwste gegevens omtrent de effectiviteit van clomipramine en de SSRI's verwerkt zouden worden in tabel 7 van Van Balkom en medewerkers, zowel sertraline als zimelidine bij de SSRI's worden geschaard en de bevinding van Vallejo en medewerkers (1992) wordt verdisconteerd dat de MAO-remmer fenelzine even effectief is als clomipramine, is het zeer de vraag of er nog enig verschil overblijft. De evidentie van Piccinelli en medewerkers is suggestief, maar berust op meestal zeer kleine onderzoeken, waarbij naar alle waarschijnlijkheid slechts één cross-over onderzoek bij kinderen en adolescenten (Leonard et al., 1989) – en niet twee onderzoeken, zoals de auteurs menen – een groot gewicht in de schaal legt. Voor een verdere bespreking, zie Marks en O'Sullivan (1989) .

Hoewel er een rijke, veelal anekdotische literatuur bestaat over zeer bevredigende resultaten die bereikt werden met (combinaties van) de meest uiteenlopende psychofarmaca (Jenike, 1992; McDougle, Goodman, Leckman & Price, 1993), is niet goed uitgezocht in hoeverre andere middelen dan (serotonerge) antidepressiva baat kunnen brengen. In kleine onderzoeken vonden Hewlett, Vinogradov & Agras (1992) een vergelijkbare effectiviteit van clomipramine en het benzodiazepine clonazepam, maar vonden Stein en medewerkers (1992) dat alprazolam minder effectief was dan clomipramine en zich niet onderscheidde van een placebo. Jenike (1992) gelooft niet dat antipsychotica kunnen helpen, maar Healy (1991b) vermoedt van wel.

Ten slotte zij nog opgemerkt dat de genoemde ESn berusten op het oordeel van de clinicus-beoordelaar en dat de zelf-beoordelingen van de patiënten, voor zover verzameld (vaak niet of nauwelijks), een duidelijk kleinere effectiviteit van de psychofarmaca aangeven (Van Balkom et al., 1994).

4.2.5 Sociale fobie

Bij deze diagnose bestond tot voor kort weinig belangstelling voor behandelingen met psychofarmaca (Liebowitz, Gorman, Fyer & Klein, 1985). Dit is nu veranderd, maar het corpus van onderzoeken naar de effectiviteit ervan is nog steeds bescheiden en bestaat voornamelijk uit vrij kleine studies, deels niet dubbelblind en placebo-gecontroleerd. Effectiviteit is gerapporteerd van klassieke MAO-remmers als fenelzine en tranlycypromine (niet in Nederland geregistreerd), nieuwe MAO-remmers als moclobemide en het niet meer geproduceerde brofaromine, bèta-blokkers, SSRI's, hoog-potente benzodiazepinen als alprazolam en clonazepam, en buspiron (Jefferson, 1995). Dat de klassieke antidepressiva en benzodiazepinen zouden onderdoen voor de genoemde middelen wordt wel eens vermoed maar is niet onderzocht (Welkowitz & Liebowitz, 1990). Hoewel een heel enkele keer antipsychotica worden voorgeschreven

(Reich et al., 1994), komt de mogelijke effectiviteit daarvan in de literatuur niet ter sprake. Marshall en Schneier (1996) beschouwen de SSRI's als middelen van eerste keuze, vooral vanwege de nogal ernstige bijwerkingen van de (veel beter onderzochte) klassieke MAO-remmers.

Gezien het kleine aantal dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken, valt nog weinig stelligs te zeggen over ESn. Meta-analyses zijn nog niet gepubliceerd. Afgezien van de extreem gunstige resultaten die Versiani en medewerkers (1992) met fenelzine behaalden, lijken de ESn van tamelijk uiteenlopende middelen echter weinig te verschillen; zie voor brofaromine, Fahlén en medewerkers (1995; $N = 76$); voor clonazepam, Davidson en medewerkers (1993; $N = 75$); voor fenelzine, Liebowitz en medewerkers (1992; $N = 51$); voor fluvoxamine, Van Vliet, Den Boer & Westenberg (1994; $N = 28$) en voor moclobemide, Versiani en medewerkers (1992; $N = 52$). Op de door de klinici-beoordelaars gebruikte schaal van Liebowitz komt uit deze onderzoeken een ES van ongeveer 0,90 naar voren, waarbij het gunstige effect op het vermijdingsgedrag meestal iets en een enkele keer aanmerkelijk (Van Vliet et al.) kleiner was dan dat op angst. De zelfbeoordelingen van de patiënten, waarvoor zeer uiteenlopende schalen gebruikt werden, lieten eveneens een meestal iets en een enkele keer (Liebowitz et al.) aanmerkelijk kleinere ES zien, met een gemiddelde van omstreeks 0,70. De effectiviteit van bèta-blokkers en buspiron is waarschijnlijk lager of nihil (Jefferson, 1995).

4.2.6 Overzicht en beschouwing

Zoals in 4.1 besproken, ontbreekt het benodigde onderzoek om uit te maken in hoeverre de diverse typen psychofarmaca ongeveer even effectief zijn voor een acute behandeling van de verschillende angststoornissen. Voor zover echter onderzocht lijken de verschillen niet groot en zijn er, andersom, weinig harde aanwijzingen tégen die veronderstelling. Mogelijke uitzonderingen betreffen buspiron, dat eigenlijk alleen bij de gegeneraliseerde angststoornis effectiviteit heeft laten zien, en de als serotonerg beschouwde antidepressiva die (heel) misschien bij uitstek werkzaam zijn bij paniek- en dwangstoornissen. Bèta-blokkers zijn over de hele linie weinig effectief gebleken.

De aanzienlijke mate van equivalentie in effectiviteit van de farmacodynamisch zeer verschillende psychofarmaca pleit niet erg voor de veronderstelling dat er, bij de onderscheiden angststoornissen, sprake is van specifieke ontregelingen in de cerebrale neurotransmissie, die door specifiek daarop inwerkende medicaties verholpen kunnen worden. Wat daar ook niet voor pleit is dat de gemiddelde effectiviteit van de middelen niet groot is. Hoewel de resultaten, in het bijzonder bij de gegeneraliseerde angststoornis (in ruime en in enge zin), zeer variabel bleken, lijkt de ES zowel bij de gegeneraliseerde angststoornis als bij de paniekstoornis op niet hoger dan 0,5 begroot te moeten worden. De ES bij de dwangstoornis ligt gemiddeld misschien iets hoger, maar vertegenwoordigt in absolute zin slechts een zeer partiële verbetering (Baer, 1993). De ES bij de sociale fobie lijkt het duidelijkst hoger uit te vallen, maar iets stelligs valt hierover nog niet te zeggen.

Opmerkelijk is dat zich voor de behandeling van paniekstoornissen, dwangstoornissen en sociale fobieën een voorkeur voor SSRI's is gaan ontwikkelen, voornamelijk vanwege de ongewenste effecten van de alternatieven. Minstens zo opmerkelijk is dat de effectiviteit van SSRI's nog nauwelijks onderzocht is bij de gegeneraliseerde angststoornis, terwijl klassieke antidepressiva juist daar zeker zo effectief lijken te zijn

als benzodiazepinen. Gezien dit feit en ook omdat in het algemeen zeer uiteenlopende middelen ongeveer even effectief zijn gebleken bij de gegeneraliseerde angststoornis, kan men gevoelig aannemen dat ook bij deze diagnose SSRI's niet onderdoen voor de andere middelen. Als men niet op de kosten zou letten, kan dan voor de farmacologische behandeling van zowel depressies als angststoornissen een zeer eenvoudige leidraad aangehouden worden: 'Never mind the diagnosis, use an SSRI'. Dit als hedendaagse variant van een bekende reclame uit de hoogtijdagen van het enthousiasme voor benzodiazepinen als angstbestrijders: 'Never mind the diagnosis, Librium' (Medawar, 1992).

Een nog nauwelijks besproken maar interessant aspect is ten slotte dat de diverse middelen niet alleen in farmacodynamisch opzicht van elkaar verschillen, maar ook op gedragsniveau de angstgevoelens en angstuïtingen op verschillende wijze lijken te beïnvloeden. Zo sedeert buspiron nauwelijks, in tegenstelling tot benzodiazepinen, en verschillen antidepressiva in dat opzicht van elkaar. Evenals antidepressiva, sorteert buspiron minder onmiddellijk een effect dan een benzodiazepine. Antidepressiva leiden soms tot een aanvankelijke toename van angst en mede daardoor vaker tot staking van het gebruik dan benzodiazepinen. Bèta-blokkers lijken hun werkzaamheid voornamelijk te ontleen aan de (perifere) blokkering van sommige lichamelijke angstsymptomen, waardoor zij van (kortdurend) nut kunnen zijn bij bijvoorbeeld plankenkoorts (Morgan & Tyrer, 1994; Pearson, 1990; Wheatley, 1990). Terwijl het doorgaans aangename effect van benzodiazepinen lijkt op dat van alcohol, worden antipsychotica vaak als onaangenaam beleefd en lijken zij vooral een gevoel van onverschilligheid teweeg te brengen (Healy, 1993a). Een interessante suggestie van Healy (1991a en 1991b) is dat SSRI's in eerste instantie als anxiolytica beschouwd moeten worden, misschien door op dezelfde wijze als antipsychotica een gevoel van onverschilligheid teweeg te brengen, en dat zij daardoor ook bij depressies van nut kunnen zijn. De meer gangbare zienswijze is dat SSRI's (immers 'antidepressiva') in eerste instantie vooral de depressieve stemming verbeteren en daardoor van nut kunnen zijn bij angststoornissen (zie bijvoorbeeld Emmelkamp, Bouman & Scholing, 1995, p. 212). Jammer genoeg wordt in de moderne psychofarmacologie, met haar fixatie op nosologische entiteiten en neurotransmissieprocessen, weinig aandacht besteed aan de precieze beleving van wat de middelen doen. Meer kennis hierover en aandacht hiervoor zou misschien een effectievere behandeling met psychofarmaca ten goede kunnen komen (Healy, 1993a; Healy & Watson, 1995).

4.3 Resultaten op lange termijn

Zoveel onderzoek als is uitgevoerd naar de korte-termijneffectiviteit van acute behandelingen, zo weinig heeft dat plaatsgevonden naar wat daarna gebeurt, als de behandeling beëindigd dan wel voortgezet wordt. Aangezien de gegevens en problemen meer gerelateerd lijken aan de gebruikte middelen dan aan de diagnoses, wordt hieronder een indeling naar type middelen aangehouden. Sommige bevindingen komen verder in 4.4 ter sprake.

4.3.1 Benzodiazepinen

Een zeer belangrijk nadeel van benzodiazepinen is dat zij tot afhankelijkheid kunnen leiden. Medawar (1992) beschrijft op nogal indrukwekkende wijze de geschiedenis van de anxiolytica/sedativa als één aaneenschakeling van telkens weer met veel

enthousiasme voorgeschreven nieuwe middelen, die telkens weer aanzienlijke hoeveelheden verslaafden tweewegbrachten. Pas na twintig jaar massaal gebruik drong het goed door dat ook benzodiazepinen in deze reeks thuishoren. Zie ook Olivieri, Cantopher en Edwards (1986) en Lader (1993b). De ernst van het probleem is echter omstreden (vgl. Hallström, 1993) en sommigen menen dat de 'hetze' tegen de benzodiazepinen de patiënten zeer behulpzame psychofarmaca dreigt te onthouden (bijv. Taylor, 1989). Een lastig aspect is hoe nu precies 'verslaving' of 'afhankelijkheid' gedefinieerd moet worden (Linsen, Zitman & Breteler, 1995; Miller, 1995).

Zeker is echter dat staking van het gebruik, afhankelijk van de voorafgaande duur daarvan, de dosering en de abruptheid, bij aanmerkelijke percentages patiënten tot een groot scala van psychosomatische ontregelingen kan leiden (Noyes, Garvey, Cook & Perry, 1988). Hoewel er, omdat het vaak angstachtige verschijnselen betreft, ruimte is voor interpretatieverschil, moeten deze waarschijnlijk voor een fors deel opgevat worden als onttrekkingsverschijnselen, die zeer langdurig kunnen zijn (Ashton, 1995; Higgitt & Fonagy, 1993). Volgens Lader (1994) gaat al na enkele weken benzodiazepinegebruik de 'effectiviteit' in feite bestaan uit een mengeling van anxiolyse en min of meer succesvolle onderdrukking van onttrekkingseffecten. Een andere schatting is dat de middelen na vier maanden hun anxiolytische functie wel verloren hebben (Ashton, 1994). Op den duur kunnen zij soms – er zijn grote individuele verschillen – grote psychosomatische ellende veroorzaken. Ashton (1984, 1987) geeft voorbeelden van zeer wanhopige mensen, die hulp zochten om van de middelen af te komen en die, na met zeer grote moeite en vaak via overgangsmiddeletjes 'clean' geworden te zijn, grotendeels symptoomvrij werden. Ook bij mensen die niet uit zichzelf om die reden hulp zochten worden regelmatig verbeteringen gezien, als zij er in slagen enige weken de benzodiazepinen te laten staan (Fava et al., 1994a; Rickels, Schweizer, Case & Greenblatt, 1990; Schweizer, Case & Rickels, 1989). Het 'afkicken' verloopt echter lang niet altijd succesvol (Golombok et al., 1987) en CGT blijkt daarbij te kunnen helpen (Otto et al., 1993). Vooral hoog-potente benzodiazepinen als alprazolam hebben een slechte naam, zowel vanwege de problemen bij staking (zie bijvoorbeeld Fyer et al., 1987), alsook vanwege de gedragsproblemen die al tijdens kortdurend gebruik kunnen optreden zoals depressiviteit, agressie en andere vormen van ontremming (O'Sullivan et al., 1994). Apart vermeldenswaard zijn de geheugenstoornissen waartoe benzodiazepinen kunnen leiden, hetgeen bij ouderen een enkele keer verward kan worden met dementeren (Curran et al., 1994; Lader, 1994; Julien, 1995, p. 83), alsmede de vergrote kans op valpartijen en botbreuken (Herings, 1995). Mogelijk verdwijnen de door benzodiazepinen veroorzaakte geheugenstoornissen na staking niet geheel (Rummans, Davis, Morse & Ivnik, 1993). Ook moet opgemerkt worden dat benzodiazepinen waarschijnlijk minder veilig zijn – in de zin dat men zich er niet mee zou kunnen suïcidieren – dan doorgaans aangenomen wordt (Michel, Arestegui & Spuhler, 1994; Serfaty & Masterton, 1993).

Voor de afhankelijkheidsproblematiek heeft ertoe geleid dat in Engeland geadviseerd wordt benzodiazepinen niet langer voor te schrijven dan voor een maand (Royal College of Psychiatrists, 1988; Offerhaus, 1988) en in Nederland niet langer dan twee tot vier maanden (Van der Kuy, 1996).

4.3.2 Antidepressiva versus benzodiazepinen

Ook de klassieke antidepressiva kunnen, afhankelijk van de duur van het gebruik, de doses en de mate van abruptheid, tot een scala van onttrekkingsverschijnselen leiden

(Dilsaver & Graden, 1984; Dilsaver, 1994). Vooral die van de klassieke MAO-remmers kunnen zeer ernstig zijn. Over die van de nieuwe MAO-remmers, zoals moclobemide, evenals over die van de SSRI's, is nog weinig bekend, maar een klein onderzoek (Black, Wesner & Gabel, 1993b) en ingezonden brieven (bijvoorbeeld Berlin, 1996; Fava & Grandi, 1995) beginnen aan te geven dat deze niet verwaarloosbaar zijn. Bupiron lijkt geen noemenswaardige problemen op te leveren (Rickels et al., 1988).

Antidepressiva leiden niet, op de manier van benzodiazepinen, tot afhankelijkheid, al kan men, gezien de populariteit ervan, zijn twijfels hebben over middelen als fluoxetine. (Over die mogelijkheid bestaat geen literatuur.) Anderzijds komt, als de medicatie gestaakt wordt na een acute behandeling, bij beide type middelen op niet al te lange termijn terugval veelvuldig voor. Schweizer, Rickels en Uhlenhuth (1995) noemen bij generaliseerde angststoornissen percentages van 60 tot 80% binnen een jaar en van 25 tot 75% bij paniekstoornissen binnen een tot drie jaar. Davidson, Tupler en Potts (1994) rapporteerden bij 27 patiënten met een sociale fobie binnen vier weken een terugvalpercentage van 74%, na tien weken gebruik van het benzodiazepine clonazepam. Over de bij dwangstoornissen gebruikte antidepressiva zijn Greist en medewerkers (1995) zeer duidelijk: 'Relapse on discontinuation almost always occurs with these compounds.' Het is niet onmogelijk dat de middelen de gevoeligheid voor terugval vergroten (Fava, 1994, 1995, zie ook 3.3). Doorgaans worden echter de terugvalpercentages, te zamen met de bevinding dat (onbehandelde) angststoornissen tamelijk chronisch plegen te verlopen, als bewijsgronden gezien voor de noodzaak van langdurig en/of intermitterend gebruik van psychofarmaca (bijv. Schweizer et al., 1995). In die zin zou men dus ook bij het gebruik van antidepressiva afhankelijk zijn van de medicatie.

Of langdurige medicamenteuze behandelingen aangewezen zijn is volgens Rickels en Schweizer (1995) echter slechts in drie prospectieve, dubbelblinde en placebo-gecontroleerde studies onderzocht, namelijk die van henzelf, en deze studies roepen meer vragen op dan dat zij ondubbelzinnige antwoorden geven. Een uitgebreide weergave van de tweeling-studie van Schweizer, Rickels, Weiss en Zavodnick (1993) en Rickels, Schweizer, Weiss en Zavodnick (1993b) bij paniekstoornissen kan een aantal punten illustreren.

In de eerste, acute fase van dit onderzoek was het de bedoeling dat, na randomisering, gedurende acht weken 37 mensen alprazolam zouden gebruiken, 34 mensen imipramine en 35 mensen een placebo. In week acht waren er echter nog 33 over in de alprazolamgroep (89%), hoofdzakelijk vanwege bijwerkingen slechts twintig in de imipraminegroep (59%) en, hoofdzakelijk vanwege gebrek aan effect, slechts vijftien in de placebogroep (43%). De 'completers' waren toen aanmerkelijk verbeterd, zonder dat er enig verschil bestond tussen de drie groepen. Echter, 'end-point' analyses en enkele tussentijdse analyses lieten ten opzichte van placebo zowel een gunstig effect van alprazolam zien, dat al vrij direct optrad, als van imipramine, dat meer geleidelijk naar voren kwam. De auteurs concludeerden dat deze middelen effectief waren. Men kan zich echter afvragen of, gezien de feitelijke niet-blindheid, de mensen uit de placebogroep misschien niet erg snel vanwege 'gebrek aan effect' uit het onderzoek verdwenen, waardoor de 'end-point' analyses een te rooskleurig beeld kunnen geven (zie ook 3.2).

Het was de bedoeling dat men vervolgens nog gedurende zes maanden de medicatie zou blijven gebruiken. Daarvoor waren aanvankelijk nog dertig mensen beschikbaar uit de alprazolamgroep (81%), slechts dertien uit de imipraminegroep (39%) en elf (31%) uit de placebogroep, terwijl er aan het eind nog resp. 24 (65%), negen (26%) en negen (26%) over waren. De al weinig ernstige toestand aan het begin was nagenoeg gelijk in de drie groepen en verslechterde niet. De auteurs concludeerden dat de effectiviteit van alprazolam en imipramine gedurende de 'maintenance treatment' behouden bleef. Maar gezien de uitval zijn de generalisatieproblemen hier natuurlijk niet gering, zeker met betrekking tot imipramine. En als men daar overheen wil stappen, geldt die conclusie ook voor de 'maintenance' behandeling met de placebo.

Vervolgens werd de medicatie bij de volhouders en enkele anderen, die niet de volle zes maanden afmaakten, gedurende vier weken volgens een vast protocol uitgesloten en werden de mensen daarna nog drie weken gevolgd. Het uitsluipen verliep in de imipramine- en placebogroep zonder veel problemen, maar leidde in de alprazolamgroep tot zeer forse onthoudingsverschijnselen, waarbij de angst bij bijna iedereen opliep tot boven het niveau bij het begin van het onderzoek. Bij 33% slaagde het uitsluipen niet en deze patiënten bleven alprazolam gebruiken. Bij de andere 67% was het angstniveau aan het eind van de zeven weken hoger dan in de andere twee groepen.

Ten slotte bleek, uit een telefonische enquête bij negentig volhouders en uitvallers, dat een jaar later 30% (nog of weer) last had van paniekaanvallen en dat 40% (nog of weer) medicatie gebruikte. De enige variabele die samenhang met het paniekvrij zijn was of men vroeger volhouder geweest was, niet de medicatie die men gebruikt had of nu gebruikte. Naar andere aspecten van het psychisch functioneren werd geen navraag gedaan.

4.4 Farmacotherapie en CGT

Ter onderscheiding van de uitkomsten op langere termijn van de verschillende behandelingswijzen, wordt hieronder de effectiviteit van acute behandelingen soms aangeduid met de 'post-effectiviteit'. Niet gepoogd wordt effectiviteitsverschillen in ES_n te preciseren.

4.4.1 Gegeneraliseerde angststoornis in ruime zin

Zeer weinig vergelijkend onderzoek is uitgevoerd op basis van deze 'lump'-diagnose. Alleen in het Nottingham-onderzoek is CGT vergeleken met farmacotherapie (Tyrer et al., 1988, 1993; Kingdon et al., 1996, zie ook 4.2.1). Daaruit kwam naar voren dat de post-effectiviteit van CGT, mits van voldoende kwaliteit en als er geen sprake was van persoonlijkheidsstoornissen (in welk geval antidepressiva nuttig bleken), zeker zo groot was als van benzodiazepinen en antidepressiva en dat die verbeteringen op een termijn van twee jaar behouden bleven. Een belangwekkende bevinding was verder dat een conditie waarin zelfhulp zonder medicatie werd aangeraden en adressen werden verstrekt van zelfhulpgroepen, zowel op korte als lange termijn minstens zo effectief was als een medicamenteuze behandeling, vooral bij de ernstiger gevallen. Catalan, Gath, Edmonds en Ennis (1984) sloten zo dicht mogelijk aan bij de praktijk van (zes) huisartsen. Aan een (at random) helft van 91 patiënten met tamelijk ernstige symptomatologie, die anders allemaal benzodiazepinen zouden krijgen, gaven zij nu, grotendeels naar eigen inzichten, uitsluitend een korte 'counselling', hetgeen niet meer

tijd kostte. Na een maand en na zeven maanden waren beide groepen ongeveer evenveel verbeterd. Uit een nieuw onderzoek bij soortgelijke patiënten (Catalan et al., 1991; $N = 47$) kwam naar voren dat een 'problem solving'-aanpak van gemiddeld vier sessies van dertig minuten op een termijn van zes en 24 weken succesvoller was dan een conditie waarin de huisarts naar eigen inzichten voor een medicamenteuze of psychologische optie koos.

In het reeds in 4.2.1 besproken onderzoek van Shapiro en medewerkers (1983) werd een mini-psychotherapie (van niet vermelde snit) van 15-25 minuten per week gecombineerd met een placebo of diazepam. In die situatie kon alleen in de eerste week een zeer klein extra effect ten gunste van het benzodiazepine geregistreerd worden.

4.4.2 Gegeneraliseerde angststoornis in enge zin

Uit hun 'tussen-onderzoek' meta-analyse concludeerden Hunt en Singh (1991) dat de post-effectiviteit van benzodiazepinen en buspiron even groot is als van CGT en dat de redelijk goede wijze waarop de verbeteringen na CGT behouden blijven gunstig afsteekt bij de terugval die niet doorgaan met de medicatie veelal met zich mee brengt (zie ook Durham & Allan, 1993 en Durham et al., 1994). In de drie onderzoeken waar een rechtstreekse vergelijking werd gemaakt (Lindsay et al., 1987; Power et al., 1989; Power, Simpson, Swanson & Wallace, 1990), bleek CGT in beide opzichten beter dan een behandeling met een benzodiazepine. Blijkens het onderzoek van Power et al. (1990) leverde de combinatie CGT+ diazepam geen of marginale winst op boven CGT alleen (wél boven diazepam alleen) en volgens andere gegevens kunnen benzodiazepinen de effectiviteit van CGT misschien meer kwaad dan goed doen (Durham & Allan, 1993). Een eventuele winst van de combinatie CGT + antidepressivum is niet onderzocht. Meer onderzoek is nodig, want het totale onderzoeksbestand is nogal mager, de follow-up-periodes waren niet langer dan twaalf maanden en de DSM-III-definities zijn mogelijk op belangrijke wijze veranderd in DSM-III-R en DSM-IV.

4.4.3 Paniekstoornis en agorafobie

Hoewel, mede afhankelijk van het gedragsaspect waarop gelet wordt, de ESn nogal verschillend becijferd worden (Van Balkom et al., 1995), wijzen alle recente meta-analyses op een groter effect van een acute behandeling met CGT dan van een acute behandeling met psychofarmaca (Van Balkom et al., 1995; Clum et al., 1993; Cox, Endler, Lee & Swinson, 1992; Gould et al., 1995). Recente, directe vergelijkingen van CGT met alprazolam (Marks et al., 1993a), imipramine (Clark et al., 1994) en fluvoxamine (Sharp et al., 1996) bevestigen dit. Het onder anderen door McNally (1996) sterk bekritiseerde onderzoek van Black en medewerkers (1993a), dat een tegenovergesteld resultaat opleverde, onderstreept nog eens het belang van een adequate toepassing van CGT.

Belangrijker is echter dat, in tegenstelling tot medicamenteuze behandelingen (Pollack & Smoller, 1995), vervolgens de effectiviteit van CGT redelijk goed behouden blijft (Clark et al., 1994; Craske, 1996; Fava et al., 1995; Gould et al., 1995; Otto & Whittal, 1995). Het effect zal meestal langer stand houden als de medicatie langer gebruikt wordt dan de acute episode, maar werkelijk betrouwbare cijfers omtrent de optimale behandelingsduur zijn niet bekend. Volgens sommige gegevens vermindert de effectiviteit op den duur en is ook bij voortgezet gebruik de kans op terugval groter dan wanneer men opgeknapt is na een behandeling met CGT (Otto & Whittal, 1995). In naturalistisch follow-up-onderzoek van mensen die tijdens een acute behandeling

hetzij placebo, hetzij een psychofarmakon kregen, pleegt geen correlatie gevonden te worden tussen de uiteindelijke klinische toestand en het al dan niet gebruiken of vroeger gebruikt hebben van psychofarmaca (Katschnig et al., 1995; Rickels et al., 1993b).

Blijkens recente meta-analyses en reviews is vooralsnog grotendeels onduidelijk of een combinatie van CGT met medicatie, op korte en/of lange termijn, winst of verlies oplevert (Van Balkom et al., 1995; Gould et al., 1995; Clum et al., 1993; Craske, 1996; Mavissakalian, 1993; Otto & Whittal, 1995). In haar voortreffelijke overzicht van mogelijke ins en outs van combinatiebehandelingen maakt Craske duidelijk dat het effect daarvan vermoedelijk sterk afhangt van wat precies hoe gecombineerd wordt. Opmerkelijk is de soms gerapporteerde bevinding dat een combinatie van CGT met een placebo minder effectief is dan CGT zonder meer (Craske, 1996). Daardoor kan het recente onderzoek van Oehrberg en medewerkers (1995), dat een grotere post-effectiviteit van (een overigens nauwelijks beschreven vorm van) CGT samen met paroxetine liet zien dan van CGT plus placebo, interpretatieproblemen opleveren (Sharp, Power & Simpson, 1995). Aangezien echter twee andere, zorgvuldige, maar zeer verschillend opgezette onderzoeken eveneens een aanmerkelijke (De Beurs et al., 1995) en zeer geringe (Sharp et al., 1996) winst lieten zien van een combinatie met fluvoxamine, lijkt het nu wel zeer waarschijnlijk dat de toevoeging van een SSRI inderdaad de post-effectiviteit verhoogt. Hoe die combinatie na de behandeling uitpakt is nog onbekend, behalve dat het onderzoek van Sharp et al. (1996) suggereerde dat ook drie maanden later de (kleine) winst behouden bleef. Daarentegen wordt hoe langer hoe duidelijker dat een combinatie met benzodiazepinen, tenzij misschien zeer kort gebruikt en langzaam uitgeslopen, meer kwaad dan goed doet (Van Balkom, De Beurs, Koele, Lange & Van Dyck, 1996; Basoglu et al., 1994; O'Sullivan et al., 1996; Marks et al., 1993a; Otto & Whittal, 1995; Sanderson & Wetzler, 1993), terwijl de toepassing van klassieke antidepressiva als imipramine tot nogal veel stakers leidt (Gould et al., 1995). Cottraux en medewerkers (1995) vonden een iets beter resultaat van CGT + buspiron dan van CGT + placebo, wat na de acute behandeling verdween.

4.4.4 Dwangstoornis

Hoewel de zeer uiteenlopende beoordelingsprocedures precieze vergelijkingen sterk bemoeilijken en niet vaak directe vergelijkingen zijn uitgevoerd, lijdt het weinig twijfel dat de post-effectiviteit van CGT groter is dan die van medicatie (Van Balkom et al., 1994; Van Balkom en Van Oppen, 1996; Greist, 1994; Stanley & Turner, 1995). Met veel slagen om de arm schatten Stanley en Turner dat 80 tot 90% van de patiënten duidelijk pleegt te verbeteren na een afgemaakte CGT, tegen 50-60% na medicatiegebruik, en dat die percentages op ongeveer 63% en 35% liggen als stakers en weigeraars meegerekend worden. De met CGT bereikte verbeteringen beklijven verder redelijk goed (O'Sullivan & Marks, 1990; Stanley & Turner, 1995), terwijl ophouden met de medicatie meestal vrij snel tot terugval leidt (zie 4.3.2). Over de duurzame effectiviteit bij doorgaan met de medicatie is weinig bekend, maar Ravizza en medewerkers (1996) rapporteerden onlangs binnen twee jaar een terugvalpercentage van 32% bij 81 patiënten die na zes maanden gebruik van clomipramine, fluoxetine of fluvoxamine (enigszins) een 'respons' vertoond hadden en vervolgens de medicatie bleven gebruiken. (Bij 42 andere 'responders' werd het gebruik gediscontinueerd en viel 79% terug.)

Onderzoek naar de mogelijke surpluswaarde van een combinatiebehandeling heeft nog weinig duidelijk opgeleverd (Stanley & Turner, 1995), maar tot nu toe lijkt het er op dat daarmee alleen in aanvang de verbetering iets sneller verloopt (Van Balkom & Van Oppen, 1996).

4.4.5 Sociale fobie

Een meta-analyse waarin de post-effectiviteit van psychofarmaca met die van CGT vergeleken wordt, is nog niet uitgevoerd. Berekend op grond van de zelfbeoordelingen zou de ES voor CGT ten opzichte van placebo, in de vorm van een pil of aandacht, blijkens de meta-analyse van Taylor (1996) evenwel (slechts) ongeveer 0,5 bedragen, aangenomen dat exposure alleen en exposure plus cognitieve therapie even effectief zijn (Feske & Chambless, 1995). De ES voor medicatie zou dan wat hoger uitvallen (zie 4.2.5). Er is nog geen onderzoek gepubliceerd waarin de twee benaderingswijzen rechtstreeks vergeleken zijn, afgezien van vergelijkingen met waarschijnlijk minder werkzame stoffen als bèta-blokkers (Turner, Beidel & Jacob, 1994) en buspiron (Clark & Agras, 1991), die ten gunste van CGT uitvielen. Volgens de eerste berichten over een groot, afgerond onderzoek van Heimberg en Liebowitz ($N = 133$) doet CGT echter ook niet of nauwelijks onder voor fenelzine, hoewel fenelzine wat sneller effect sorteerde (vgl. Heimberg & Juster, 1995). Voorlopig lijkt daarom het vermoeden van een ongeveer even grote post-effectiviteit van CGT en medicatie aannemelijk.

De bereikte verbeteringen na CGT lijken gemiddeld goed te bekliven (Scholing & Emmelkamp, 1996; Taylor, 1996). De ervaring is echter dat de aandoening vaak 'taai' is en een vrij langdurige behandeling behoeft, zodat veel mensen na de acute periode aanvullende therapie zoeken en krijgen; dit bemoeilijkt de interpretatie van het onmiddellijke 'beklijven' (Mersch, 1994). Niettemin steekt de duurzaamheid van de verbeteringen gunstig af bij de frequente terugval als de medicatie gestaakt wordt (Davidson et al., 1994; Liebowitz & Marshall, 1995; Potts & Davidson, 1995; Versiani et al., 1992). Gegevens over het verloop bij zeer langdurige behandelingen met medicatie zijn niet bekend.

Over het mogelijke nut van een combinatietherapie van CGT en medicatie is eveneens nauwelijks iets bekend, behalve dat een klein onderzoek van Gelernter en medewerkers (1991) een kleine surplus-effectiviteit van CGT plus fenelzine (maar niet alprazolam) suggereerde, ook nog twee maanden nadat met de medicatie was opgehouden.

4.4.6 Overzicht en beschouwing

Allereerst moet opgemerkt worden dat voor geen van de angststoornissen CGT, een farmacotherapie of een combinatie een panacee is: voor alle benaderingen geldt dat veel patiënten niet optimaal verbeteren en regelmatig blijken mensen die niet goed op benadering A reageren dat vervolgens wel te doen op benadering B. Uit de onderzoeksbevindingen tot nu toe kan dan ook hoogstens een benadering van eerste keuze gedestilleerd worden bij een 'modale' patiënt, bij wie geen zwaarwegende argumenten (bijvoorbeeld de voorkeur van de patiënt) een rol spelen om een andere weg in te slaan. Bij deze relativering valt er veel voor te zeggen bij alle vier angststoornissen, net zoals bij depressies, CGT zonder medicatie als benadering van

eerste keuze te beschouwen. De overwegingen zijn grotendeels dezelfde als in 3.4 bij depressies ter sprake gekomen:

1 Bij de vier angststoornissen komt als gemene deler naar voren dat de post-effectiviteit van CGT minstens even groot is als van psychofarmaca en dat, als het gebruik van de farmaca na de acute periode gestaakt wordt, er nogal vaak terugval optreedt, terwijl de verbeteringen na CGT gemiddeld redelijk goed behouden blijven.

2 Niet goed te beoordelen valt hoe, op termijn, de optie van een langdurige behandeling met psychofarmaca zich verhoudt tot een acute behandeling met CGT, eventueel aangevuld met enkele 'booster'-sessies zoals soms aanbevolen wordt. Die optie kan daarom niet als een optie van eerste keuze aangemerkt worden, mede gezien de mogelijke, soms onverwachte bijwerkingen van de farmaca, de kosten die bij langdurig gebruik behoorlijk kunnen oplopen (speciaal van de SSRI's) en de te verwachten uitval (nogal wat patiënten zullen op den duur waarschijnlijk wel eens van de middelen af willen en ze dan, misschien in een opwelling, laten staan, met het risico van terugval). Ook de mogelijkheid dat het langdurig gebruik hebben van psychofarmaca gevoelig maakt voor terugval is een punt van overweging. Dit is zeker niet bewezen, maar *wisdom advises caution*.

3 Evenmin is duidelijk of CGT mét medicatie gemiddeld beter uitpakt dan CGT zónder. Wel is duidelijk dat men dan geen benzodiazepinen moet nemen, tenzij misschien voor een zeer korte periode als een onmiddellijke kalmering hoogst gewenst is. Momenteel lijkt een combinatie met een antidepressivum, in het bijzonder een SSRI, het meest in aanmerking te komen. Bij de gegeneraliseerde angststoornis en de sociale fobie zijn over zo'n combinatie echter nog nauwelijks gegevens voorhanden. Bij de dwangstoornis lijkt enige meerwaarde vooralsnog verwaarloosbaar. Bij de paniekstoornis en agorafobie is herhaaldelijk gevonden dat die combinatie de post-effectiviteit vergroot, maar gegevens op langere termijn ontbreken nog grotendeels, taxeren van de grootte van de winst is nog lastig en aan de debet-zijde moeten altijd, ook hier, de mogelijke bijwerkingen van de psychofarmaca en de extra kosten genoteerd worden. Zoals Craske (1996) opmerkte, zal de eventuele meerwaarde waarschijnlijk sterk afhangen van wat hoe gecombineerd wordt. Zij opperde verder dat een combinatie wellicht het nuttigste is als de medicatie alleen in het begin van een CGT gegeven wordt. Dit zou heel goed het geval kunnen zijn en nader onderzoek naar deze werkwijze lijkt zeer belangwekkend (en niet alleen bij paniekstoornis). Naar de geest lijkt deze wijze van combineren op de strategie bij depressies waarmee Fava goede resultaten behaalde (zie 3.4). Nu bestaat er, naar het oordeel van schrijver dezes, nog onvoldoende grond om de meer complexe werkwijze van een combinatietherapie in eerste instantie aan te bevelen.

Bij bovenstaande conclusies dient één voorwaarde te worden gesteld, namelijk dat de CGT van voldoende kwaliteit is. Dit punt kwam in het voorgaande herhaaldelijk naar voren en geeft aan dat de kwaliteit van CGT kwetsbaar is, een kwetsbaarheid die misschien minder groot is bij de toepassing van farmaca. Speciaal dit punt impliceert 1 de noodzaak van goede opleidingen in CGT-technieken en een verdere precisering en ontwikkeling daarvan, 2 de wenselijkheid van nader, uitgebreid onderzoek naar de waarde van combinatietherapieën, en 3 de wenselijkheid, zowel bij veel angststoornissen als depressies, maar ook bij andere problematiek, van nader onderzoek naar benaderingen die vermoedelijk of zeker minder therapeut-afhankelijk en therapeut-intensief zijn (en goedkoper), zoals 'problem solving'-benaderingen,

bibliotherapie en zelfhulp (Cuypers, 1995; Gould & Clum, 1993; Lidren et al., 1994, zie ook 3.4 en 4.4.1).

Abstract

Emphasizing methodological problems in its assessment, effectiveness is reviewed of a antipsychotics in schizophrenic psychosis, b antidepressants in unipolar depression, and c anxiolytics, antidepressants and antipsychotics in anxiety disorders. Discussed are: drug-placebo differences in acute treatment, long-term effectiveness when treatment is continued or discontinued, and comparisons with cognitive behavioural therapy (CBT). The purport is as follows. As to a, usefulness in acute treatment can hardly be doubted. The benefit of continuing treatment for years is more difficult to assess. Effectiveness is dependent on psychosocial characteristics of the patient's environment. As yet nothing can be said on the general and lasting effectiveness of CBT. As to b and c, in acute treatment, mean drug-placebo differences in effectiveness are small; expressed in effect sizes smaller than 0.5 in depression, generalized anxiety disorder and panic disorder, and perhaps somewhat larger in obsessive-compulsive disorder and social phobia; as far as investigated, benzodiazepines, antidepressants and antipsychotics seem to be, with some amendments, equally effective in anxiety disorders. In view of the disadvantages of the alternatives, an SSRI is always a good pick, irrespective of the diagnosis. The benefit of very prolonged drug treatments is unclear. Mean effectiveness of CBT is at least as great as that of medication, and improvements take root at least as well. For a 'modal' patient with a depression or anxiety disorder, there is a case for considering the use of medication as an option of second choice, also in view of the side-effects which occasionally can be very serious. More research is needed into possibilities of an extra benefit of combinations of psychological and drug treatments.

Referenties

- Alford, B.A., & Correia, C.J. (1986). Cognitive therapy of schizophrenia: theory and empirical status. *Behavior Therapy*, 25, 17-33.
- Anderson, I.M., & Tomenson, B.M. (1995). Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 310, 1433-1438.
- Angst, J., Stassen, H.H., & Woggon, B. (1989). Effects of neuroleptics on positive and negative symptoms and the deficit state. *Psychopharmacology*, 99, S41-S46.
- Anonymous (1980). A double blind comparison of ketazolam given once each day with diazepam given in divided doses and placebo in the treatment of anxiety. *British Journal of Clinical Practice*, 34, 107-115.
- Ashton, H. (1984). Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *British Medical Journal*, 288, 1135-1140.
- Ashton, H. (1987). Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. *British Journal of Addiction*, 82, 665-671.
- Ashton, H. (1994). Guidelines for the rational use of benzodiazepines. *Drugs*, 48, 25-40.
- Ashton, H. (1995). Protracted withdrawal from benzodiazepines: the post-withdrawal syndrome. *Psychiatric Annals*, 25, 174-179.
- Awad, A.G., & Hogan, T.P. (1994). Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89 (suppl. 380), 27-32.
- Baer, L. (1993). Behavior therapy for obsessive compulsive disorder in the office-based practice. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, suppl.6, 10-15.
- Bakish, D., Hooper, C.L., Filteau, M.-J., et al. (1996). A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 135-141.

- Baldessarini, R.J. (1995). Risks and implications of interrupting maintenance psychotropic drug therapy. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 63, 137-141.
- Baldessarini, R.J., & Cole, J.O. (1988). Chemotherapy. In A.M. Nicholi (Ed.), *The new Harvard Guide to Psychiatry* (pp. 481-533). Cambridge MA: The Belknap Press.
- Baldessarini, R.J., & Viguera, A.C. (1995). Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 52, 189-192.
- Baldessarini, R.J., Cohen, B.M., & Teicher, M.H. (1988). Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 45, 79-91.
- Baldessarini, R.J., Tondo, L., Faedda, G.L., et al. (1996). Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 441-448.
- Balkom, A.J.L.M. van & Oppen, P. van (1996). Diagnostiek en behandeling van obsessieve compulsieve stoornis. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 38, 3-15.
- Balkom, A.J.L.M. van, Oppen, P. van, Vermeulen, A.W.A., & Dyck, R. van (1994). A meta-analysis on the treatment of obsessive-compulsive disorder: a comparison of antidepressants, behavior, and cognitive therapy. *Clinical Psychology Review*, 14, 359-381.
- Balkom, A.J.L.M. van, Nauta, M.C.E., & Bakker, A. (1995). Meta-analysis on the treatment of panic disorder with agoraphobia: review and re-examination. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 2, 1-14.
- Balkom, A.J.L.M. van, Beurs, E. de, Koele, P., Lange, A., & Dyck, R. van (1996). Long-term benzodiazepine use is associated with smaller treatment gain in panic disorder with agoraphobia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184, 133-134.
- Ballenger, J.C., Burrows, G.D., Dupont, R.L., et al. (1989). Alprazolam in panic disorder and agoraphobia. I. Efficacy in short-term treatment. *Archives of General Psychiatry*, 45, 413-422. Commentaar, 1989, 46, 668-672.
- Balon, R. (1989). Biological predictors of antidepressant treatment outcome. *Clinical Neuropharmacology*, 12, 195-214.
- Basoglu, M., Marks, I.M., Kilic, C., et al. (1994). Alprazolam and exposure for panic disorder with agoraphobia: attribution of improvement to medication predicts subsequent relapse. *British Journal of Psychiatry*, 164, 652-659.
- Bebbington, P., & Kuipers, L. (1994). The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 24, 707-718.
- Bentall, R.P., Haddock, G., & Slade, P.D. (1994). Cognitive behavior therapy for persistent auditory hallucinations. *Behavior Therapy*, 25, 51-66.
- Berlin, C.S. (1996). Fluoxetine withdrawal symptoms [letter]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 93-94.
- Beurs, E. de, Balkom, A.J.L.M. van, Lange, A., et al. (1995). Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo and psychological management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *American Journal of Psychiatry*, 152, 683-691.
- Birkenhäger, T.K., Nolen, W.A., & Moleman, P. (1992). Antidepressiva. In P. Moleman, *Praktische psychofarmacologie* (tweede, herziene druk; pp. 49-123). Houten/Zaventem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Birkenhäger, T.K., Moleman, P., & Nolen, W.A. (1995). Benzodiazepines for depression? A review of the literature. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, 181-195.
- Black, D.W., Winokur, G., & Nasrallah, A. (1987). The treatment of depression: electroconvulsive therapy v. antidepressants: a naturalistic evaluation of 1,495 patients. *Comprehensive Psychiatry*, 28, 169-182.
- Black, D.W., Wesner, R., Bowers, W., & Gabel, J. (1993a). A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50, 44-50.
- Black, D.W., Wesner, R., & Gabel, J. (1993b). The abrupt discontinuation of fluvoxamine in patients with panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 146-149.
- Blanchard, J.J., & Neale, J.M. (1992). Medication effects: conceptual and methodological issues in schizophrenia research. *Clinical Psychology Review*, 12, 345-361.
- Bockoven, J.S., & Solomon, H.C. (1975). Comparison of two five-year follow-up studies: 1947 to 1952 and 1967 to 1972. *American Journal of Psychiatry* 132, 796-801.
- Bollini, P., Pampallona, S., Orza, M.J., et al. (1994). Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychological Medicine*, 24, 307-316.
- Bos, R., Woerdenbag, H.J., & Zwaving, J.H. (1994). Valeriaan en valerianpreparaten. *Pharmaceutisch Weekblad*, 129, 37-43.

- Bourne, H. (1994). The safety and efficacy of clozapine? *British Journal of Psychiatry*, 164, 267-268.
- Boyer, W. (1995). Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 10, 45-49.
- Brugha, T.S., Bebbington, P.E., MacCarthy, B., et al. (1992). Antidepressants may not assist recovery in practice: a naturalistic prospective survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 5-11.
- Bruin, C. de (1994). Leponex op de woonunit. *Maandblad voor Geestelijke volksgezondheid (MGv)*, 49, 1211-1222.
- Buchan, H., Johnstone, E., McPherson, K., et al. (1992). Who benefits from electroconvulsive therapy? Combined results of the Leicester and Northwick Park trials. *British Journal of Psychiatry*, 160, 355-359.
- Burg, W. van den (1993). *In search of biological determinants of depressions*. Proefschrift RU Groningen.
- Burg, W. van den (1994). De werkzaamheid van antidepressiva. Blikvernaauwing in de biologische psychiatrie. *Maandblad voor Geestelijke Volksgezondheid (MGv)*, 49, 1195-1210.
- Burg, W. van den (1995). Blikvernaauwing in de biologische psychiatrie. Antwoord aan Slooff en Den Boer. *Maandblad voor Geestelijke Volksgezondheid (MGv)*, 50, 288-292.
- Burger, A. (1976). History. In E. Usdin & I.S. Forrest (Eds.), *Psychotropic drugs. Part 1, Principles* (pp. 11-57). New York: Marcel Dekker.
- Bystritsky, A., Rosen, R.M., Murphy, K.J., et al. (1994/1995). Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients. *Anxiety*, 1, 287-290.
- Caldwell, A.E. (1978). History of psychopharmacology. In W.G. Clark & J. del Giudice (Eds.), *Principles of psychopharmacology*. New York: Academic Press.
- Carpenter, W.T., Conley, R.R., Buchanan, R.W., et al. (1995). Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152, 827-832.
- Catalan, J., Gath, D., Edmonds, G., & Ennis J. (1984). The effects of non-prescribing of anxiolytics in general practice. I. Controlled evaluation of psychiatric and social outcome. *British Journal of Psychiatry*, 144, 593-602.
- Catalan, J., Gath, D.H., Anastasiades, P., et al. (1991). Evaluation of a brief psychological treatment for emotional disorders in primary care. *Psychological Medicine*, 21, 1013-1018.
- Centorrino, F., Baldessarini, R.J., Kando, J.C., et al. (1994). Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. *J. Clin. Psychopharmacology*, 14, 119-125.
- Chadwick, P.D.J., Lowe, C.F., Horne, P.J., & Higson P.J. (1994). Modifying delusions: the role of empirical testing. *Behavior Therapy*, 25, 35-49.
- Christison, G.W., Kirch, D.G., & Wyatt, R.J. (1991). When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 217-245.
- Ciompi, L., Dauwalder, H.-P., Maier, C., et al. (1992). The pilot project 'Soteria Berne'; clinical experiences and results. *British Journal of Psychiatry*, 161 (suppl. 18), 145-153.
- Ciompi, L., Kupper, Z., Aebi, E., et al. (1993). Das Pilotprojekt 'Soteria Bern' zur Behandlung akut schizophrener. II. Ergebnisse einer vergleichenden prospektiven Verlaufsstudie über 2 Jahre. *Der Nervenarzt*, 64, 440-450.
- Clark, D.B., & Agras, W.S. (1991). The assessment and treatment of performance anxiety in musicians. *American Journal of Psychiatry*, 148, 598-605.
- Clark, D.M., Salkovskis, P.M., Hackman, A., et al. (1994). A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *British Journal of Psychiatry*, 164, 759-796.
- Clark, L.A., Watson, D., & Reynolds, S. (1995). Diagnosis and classification of psychopathology: challenges to the current system and future directions. *Annual Review of Psychology*, 46, 121-153.
- Clum, G.A., Clum, G.A., & Surls, R. (1993). A meta-analysis for panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61, 317-326.
- Cohen, B.M., Benes, F.M., & Baldessarini, R.J. (1989). Atypical neuroleptics, dose-response relationships, and treatment-resistant psychosis [letter]. *Archives of General Psychiatry*, 46, 381-383.
- Conte, H.R., Plutchik, R., Wild, K.V., & Karasu, T.B. (1986). Combined psychotherapy and pharmacotherapy for depression. *Archives of General Psychiatry*, 43, 471-479.
- Cookson, J. (1993). Side-effects of antidepressants. *British Journal of Psychiatry*, 163 (suppl. 20), 20-24.

- Cottraux, J., Note, I.-D., Cungi, C., et al. (1995). A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *British Journal of Psychiatry*, 167, 635-641.
- Cox, B.J., Endler, N.S., Lee, P.S., & Swinson, R.P. (1992). A meta-analysis of treatments for panic disorder with agoraphobia: imipramine, alprazolam and in vivo exposure. *Journal of Behaviour Therapy and Experimental Psychiatry*, 23, 175-182.
- Coyne, J.C., & Schwenk, T.L. (1995). AHCPR depression guidelines: countering misconceptions with more misconceptions? *American Psychologist*, 50, 452-453.
- Craske, M.G. (1996). An integrated treatment approach to panic disorder. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 60 (suppl. A), A87-A104.
- Cross-national collaborative panic study, second phase investigators (1992). Drug treatment of panic disorder, comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. *British Journal of Psychiatry*, 160, 191-202. Commentaar: 1992, 160, 202-205; 1992, 161, 465-471; 1993, 162, 795-796.
- Crow, T.J., MacMillan, J.F., Johnson, A.L., & Johnstone, E.C. (1986). The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia. II. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *British Journal of Psychiatry*, 148, 120-127.
- Curran, H.V., Bond, A., O'Sullivan, G., et al. (1994). Memory functions, alprazolam and exposure therapy: a controlled longitudinal study of agoraphobia with panic disorder. *Psychological Medicine*, 24, 969-976.
- Cutler, N.R., Sramek, J.J., & Keppel Hesselink, J.M. (1993). A double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ipsapirone versus lorazepam in patients with generalized anxiety disorder: a prospective multicenter trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 429-437.
- Cutmore, T.R.H., & Beninger, R.J. (1990). Do neuroleptics impair learning in schizophrenic patients? *Schizophrenia Research* 3, 173-186.
- Cuijpers, P. (1995). Bibliotherapie bij unipolaire depressie; een meta-analyse. *Gedragstherapie*, 28, 279-292.
- Darcis, T., Ferreri, M., Natens, J., et al. (1995). A multicentre double-blind placebo-controlled study investigating the anxiolytic efficacy of hydroxyzine in patients with generalized anxiety. *Human Psychopharmacology*, 10, 181-187.
- Davidson, J.R.T., Potts, N., Richichi, E., et al. (1993). Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, 423-428.
- Davidson, J.R.T., Tupler, L.A., & Potts, N.L.S. (1994). Treatment of social phobia with benzodiazepines. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55 (suppl. 6), 28-32.
- Davis, J.M., Gosenfeld, L., & Tsai, C.C. (1976). Maintenance antipsychotic drugs do prevent relapses: a reply to Tobias and MacDonald. *Psychological Bulletin*, 83, 431-447.
- Davis, J.M., Wang, Z., & Janicak, P.G. (1993). A quantitative analysis of clinical drug trials for the treatment of affective disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, 29, 175-181.
- Depression guideline panel (1993). *Depression in primary care: Vol.2, Treatment of major depression*. U.S. Department of Health and Human Services: AHCPR publication No. 93-0551.
- Dilsaver, S.C. (1994). Withdrawal phenomena associated with antidepressant and antipsychotic agents. *Drug Safety*, 10, 103-114.
- Dilsaver, S.C., & Greden, J.F. (1984). Antidepressant withdrawal phenomena. *Biological Psychiatry*, 19, 237-256.
- Dobson, K. (1989). A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57, 414-419.
- Dunning, A.J. (1995). Opium: een oude geschiedenis. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 139, 2629-2632.
- Durham, R.C., & Allan, T. (1993). Psychological treatment of generalised anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry*, 163, 19-26.
- Durham, R.C., Murphy, T., Allan, T., et al. (1994). Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry*, 165, 315-323.
- Elkin, I., Shea, M.T., Collins, J.F., et al. (1989). National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program: general effectiveness of treatments. *Archives of General Psychiatry*, 46, 971-982.
- Elkin, I., Gibbons, R.D., Shea, M.T., & Shaw, B.F. (1996). Science is not a trial (but it can sometimes be a tribulation). *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64, 92-103.

- Emmelkamp, P.M.G., Bouman, T., & Scholing, A. (1995). *Angst, fobieën en dwang* (tweede druk). Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Evans, M.D., Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., et al. (1992). Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 802-808.
- Fahlén, T., Nilsson, H.L., Borg, K., et al. (1995). Social phobia: the clinical efficacy and tolerability of the monoamine oxidase-A and serotonin uptake inhibitor brofaromine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *92*, 351-358.
- Falloon, I.R.H. (1992). Early intervention for first episodes of schizophrenia. *Psychiatry*, *55*, 4-15.
- Fava, G.A. (1994). Do antidepressant and anti-anxiety drugs increase chronicity in affective disorders? *Psychotherapy and Psychosomatics*, *61*, 125-131.
- Fava, G.A. (1995). Holding on: depression, sensitization by antidepressant drugs, and prodigal experts. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *64*, 57-61.
- Fava, G.A., & Grandi, S. (1995). Withdrawal syndromes after paroxetine and sertraline discontinuation [letter]. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *15*, 374-375.
- Fava, G.A., Grandi, S., Belluardo, P., et al. (1994a). Benzodiazepines and anxiety sensitivity in panic disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology*, *18*, 1163-1168.
- Fava, G.A., Grandi, S., Zielezny, M., et al. (1994b). Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *151*, 1295-1299.
- Fava, G.A., Zielezny, M., Savron, G., & Grandi, S. (1995). Long-term effects of behavioural treatment of panic disorder with agoraphobia. *British Journal of Psychiatry*, *166*, 87-92.
- Fava, G.A., Grandi, S., Zielezny, M., et al. (1996). Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 945-947.
- Fava, M., Rosenbaum, J.F., McGrath, P.J., et al. (1994). Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *American Journal of Psychiatry*, *151*, 1372-1374.
- Feske, U., & Chambless, D.L. (1995). Cognitive-behavioral versus exposure treatment for social phobia: a meta-analysis. *Behavior Therapy*, *26*, 695-712.
- Fineberg, N.A., Bullock, T., Montgomery, D.B., et al. (1992). Serotonin reuptake inhibitors are the treatment of choice in obsessive compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, *7* (suppl. 1), 43-47.
- Fisher, R.L., & Fisher, S. (1996). Antidepressants for children, is scientific support necessary? *Journal of Nervous and Mental Disease*, *184*, 99-102.
- Fitzgerald, K., & Healy, D. (1995). Dystonias and dyskinesias of the jaw associated with the use of SSRIs. *Human Psychopharmacology*, *10*, 215-219.
- Free, M.L., & Oei, T.P.S. (1989). Biological and psychological processes in the treatment and maintenance of depression. *Clinical Psychology Review*, *9*, 653-688.
- Freeman, C.P.L., Trimble, M.R., Deakin, J.F.W., et al. (1994). Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized, double-blind parallel group comparison. *Journal of Clinical Psychiatry*, *55*, 301-305.
- Fyer, A.J., Liebowitz, M.R., Gorman, J.M., et al. (1987). Discontinuation of alprazolam treatment in panic patients. *American Journal of Psychiatry*, *144*, 303-308.
- Gammons, R.E., Stringfellow, J.C., Hvizdos, A.J., et al. (1992). Use of buspirone in patients with generalized anxiety disorder and coexisting depressive symptoms. *Neuropsychobiology*, *25*, 193-201.
- Gelernter, C.S., Uhde, T., Cimbolich, P., et al. (1991). Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. *Archives of General Psychiatry*, *48*, 938-945.
- Gibbons, R.D., Hedeker, D., Elkin, I., et al. (1993). Some conceptual and statistical issues in analysis of longitudinal psychiatric data. Application to the NIMH treatment of depression collaborative research program dataset. *Archives of General Psychiatry*, *50*, 739-750.
- Gilbert, P.L., Harris, M.J., McAdams, L.A., & Jeste, D.V. (1995). Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, *52*, 173-188.
- Glen, A.I.M., Johnson, A.L., & Shepherd, M. (1984). Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: a randomized, double-blind, controlled trial. *Psychological Medicine*, *14*, 37-50.
- Golombok, S., Higgitt, A., Fonagy, P., et al. (1987). A follow-up study of patients treated for benzodiazepine dependence. *British Journal of Medical Psychology*, *60*, 141-149.

- Goodwin, F.K. (1993). Predictors of antidepressant response. *Bulletin of the Melling Clinic*, 57, 146-160.
- Gould, R.A., & Clum, G.A. (1993). A meta-analysis of self-help treatment approaches. *Clinical Psychology Review*, 13, 169-186.
- Gould, R.A., Otto, M.W., & Pollack, M.H. (1995). A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clinical Psychology Review*, 8, 819-844.
- Greden, J.F. (1993). Antidepressant maintenance medications: when to discontinue and how to stop. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54 (suppl. 8), 39-47.
- Greenberg, R.P., & Fisher S. (1989). Examining antidepressant effectiveness: findings, ambiguities and some vexing puzzles. In S. Fisher en R.P. Greenberg (Eds.), *The limits of biological treatments for psychological distress* (pp. 1-37). Hillsdale NJ: Erlbaum.
- Greenberg, R.P., & Fisher, S. (1994). Suspended judgment. Seeing through the double-masked design: a commentary. *Controlled Clinical Trials*, 15, 244-246.
- Greenberg, R.P., Bornstein, R.F., Greenberg, M.D., & Fisher, S. (1992). A meta-analysis of antidepressant outcome under 'blinder' conditions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 664-669.
- Greenberg, R.P., Bornstein, R.F., Zborowski, M.J., et al. (1994). A meta-analysis of fluoxetine treatment in the treatment of depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 547-551.
- Greenhouse, J.B., Stangl, D., Kupfer, D.J., & Prien, R.F. (1991). Methodologic issues in maintenance therapy clinical trials. *Archives of General Psychiatry*, 48, 313-318.
- Greist, J.H. (1994). Behavior therapy for obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55 (suppl. 10), 60-68.
- Greist, J.H., Jefferson, J.W., Kobak, K.A., et al. (1995). Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder, a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 52, 53-60.
- Grof, P. (1994). Designing long-term clinical trials in affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 30, 243-255.
- Halström, C. (Ed.) (1993). *Benzodiazepine dependence*. Oxford: Oxford University Press.
- Harding, C.M., & Zahniser, J.H. (1994). Empirical correction of seven myths about schizophrenia with implications for treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica (suppl. 384)*, 140-146.
- Hazell, P., O'Connell, D., Heathcote, D., et al. (1995). Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 310, 897-901.
- Healy, D. (1989). Neuroleptics and psychic indifference: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 82, 615-619.
- Healy, D. (1990a). Schizophrenia: basic, release, reactive and defect processes. *Human Psychopharmacology*, 5, 105-121.
- Healy, D.T. (1990b). The psychopharmacological era: notes toward a history. *Journal of Psychopharmacology*, 4, 152-167.
- Healy, D. (1991a). The marketing of 5-hydroxytryptamine: depression or anxiety. *British Journal of Psychiatry*, 158, 737-742.
- Healy, D. (1991b). What do 5HT re-uptake inhibitors do in obsessive-compulsive disorders? *Human Psychopharmacology*, 6, 325-328.
- Healy, D. (1993a). *Psychiatric drugs explained*. London: Mosby.
- Healy, D. (1993b). Psychopharmacology and the ethics of resource allocation. *British Journal of Psychiatry*, 162, 23-29.
- Healy, D. (1994). The fluoxetine and suicide controversy. A review of the evidence. *CNS Drugs*, 1, 223-231.
- Healy, D., & Watson, F. (1995). The use of healthy volunteers in human psychopharmacology: problems and opportunities. In I. Hindmarch & P.D. Stonier, *Human Psychopharmacology, Vol. 5* (pp. 63-87). New York: Wiley.
- Heimberg, R.G., & Juster, H.R. (1995). Cognitive-behavioral treatments: literature review. In R.G. Heimberg et al. (Eds.), *Social phobia: diagnosis, assessment, and treatment* (pp. 261-309). New York: Guilford Press.
- Heinrich, K., & Lehmann, E. (1992). Low dose neuroleptanxiolysis in anxiety states. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 16, 135-143.
- Herings, R.M.C. (1995). Femurfracturen, vallen en het gebruik van benzodiazepines: dosering belangrijker dan eliminatiehalfwaardetijd. *Nederlands Tijdschrift voor Farmacotherapie (NTvF)*, 1, 2-9.

- Hewlett, W.A., Vinogradov, S., & Agras, W.S. (1992). Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *12*, 420-430.
- Higgitt, A., & Fonagy, P. (1993). Benzodiazepine dependence syndromes and syndromes of withdrawal. In C. Halström (Ed.), *Benzodiazepine dependence* (pp. 58-70). Oxford: Oxford University Press.
- Hoes, M.J.A.J.M. (1993). Nieuw is zilver, oud is goud?! Over antidepressiva. *TGO Tijdschrift voor Therapie, Geneesmiddel en Onderzoek*, *18*, 17-23.
- Hollister, L.E., Müller-Oerlinghausen, B., Rickels, K., & Shader, R.I. (1993). Clinical uses of benzodiazepines. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *13* (suppl. 1).
- Hollister, L.E. (1994). New psychotherapeutic drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *14*, 50-63.
- Hollon, S.D., Shelton, R.C., & Loosen, P.T. (1991). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *59*, 88-99.
- Honigveld, G. (1996). Effects of the clozapine national registry system on incidence of deaths related to agranulocytosis. *Psychiatric services*, *47*, 52-56.
- Hoofdakker, R.H. van den, Berkestijn, J.W.B.M. van (1989). Biologische behandelwijzen. In F.A. Albersnagel, P.M.G. Emmelkamp & R.H. van den Hoofdakker (red.), *Depressie: theorie, diagnostiek en behandeling* (pp. 149-196). Deventer: Van Loghum Slaterus.
- Hunt, C., & Singh, M. (1991). Generalized anxiety disorder. *International Review of Psychiatry*, *3*, 215-229.
- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., et al. (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine, monograph suppl. 20*.
- Jablensky, A., Sartorius, N., Cooper, J.E., et al. (1994). Culture and schizophrenia. Criticisms of WHO studies are answered. *British Journal of Psychiatry*, *165*, 434-436.
- Jacobson, N.S., & Hollon, S.D. (1996a). Cognitive-behavior therapy versus pharmacotherapy: now that the jury's returned its verdict, it's time to present the rest of the evidence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *64*, 74-80.
- Jacobson, N.S., & Hollon, S.D. (1996b). Prospects for future comparisons between drugs and psychotherapy: lessons from the CBT-versus-pharmacotherapy exchange. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *64*, 104-108.
- Janicak, P.G., Davis, J.M., Preskorn, S.H., & Ayd, F.J. (1993). *Principles and practice of psychopharmacology*. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Jefferson, J.W. (1995). Social phobia: a pharmacologic treatment overview. *Journal of Clinical Psychiatry*, *56* (suppl. 5), 18-24.
- Jenike, M.A. (1992). Pharmacologic treatment of obsessive compulsive disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, *15*, 895-919.
- Jeste, D.V., Gilbert, P.L., McAdams, L.A., & Harris, M.J. (1995). Considering neuroleptic maintenance and taper on a continuum. *Archives of General Psychiatry*, *52*, 209-212.
- Jobson, K.O. (1995). Algorithm for the treatment of panic disorder with agoraphobia. *Psychopharmacology Bulletin*, *31*, 483-485.
- Johnson, D.A.W. (1986). Non-compliance with antidepressant therapy – an underestimated problem. *International Medicine (suppl. 11)*, 14-19.
- Johnstone, E.C., Cunningham Owens, D.G., Frith, C.D., et al. (1980). Neurotic illness and its response to anxiolytic and antidepressant treatment. *Psychological Medicine*, *10*, 321-328.
- Johnstone, E.C., MacMillan, J.F., Frith, C.D., et al. (1990). Further investigation of the predictors of outcome following first episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *157*, 182-189.
- Joyce, P.R., & Paykel, E.S. (1989). Predictors of drug response in depression. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 89-99.
- Julien, R.M. (1995). *A primer of drug action* (7th ed.). New York: Freeman.
- Kahn, R.J., McNair, D.M., Lipman, R.S., et al. (1986). Imipramine and chloordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious outpatients. *Archives of General Psychiatry*, *43*, 79-85.
- Karon, B.P. (1989). Psychotherapy versus medication for schizophrenia: empirical comparisons. In S. Fisher & R.P. Greenberg (Eds.), *The limits of biological treatments for psychological distress* (pp. 105-150). Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum.
- Katon, W., Von Korff, M., Lin, E., et al. (1992). Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Medical Care*, *30*, 67-76.

- Katschnig, H., Amering, M., Stolk, J.M., et al. (1995). Long-term follow-up after a drug trial for panic disorder. *British Journal of Psychiatry*, 167, 487-494.
- Keck, P.E., Cohen, B.M., Baldessarini, R.J., & McElroy, S.L. (1989). Time course of antipsychotic effects of neuroleptic drugs. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1289-1292.
- Keller, M.B., Lavori, P.W., Mueller, T.I., et al. (1992). Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Archives of General Psychiatry*, 49, 809-816.
- Kendell, R.E. (1993). Schizophrenia. In R.E. Kendell & A.K. Zeally (Eds.), *Companion to psychiatric studies* (pp. 397-426). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Keppel Hesselink, J.M. (1995). Some methodological problems of assessing severity of illness and outcome of therapeutic interventions within psychopharmacological drug research. In I. Hindmarch & P.D. Stonier, *Human Psychopharmacology*, Vol. 5 (pp. 15-29). New York: Wiley.
- Kingdon, D.G., & Turkington, D. (1994). *Cognitive behavioral therapy of schizophrenia*. Hove: Lawrence Erlbaum.
- Kingdon, D., Tyrer, P., Seivewright, N., et al. (1996). The Nottingham study of neurotic disorder: influence of cognitive therapists on outcome. *British Journal of Psychiatry*, 169, 93-97.
- Kinon, B.J., Kane, J.M., Johns, C., et al. (1993). Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacology Bulletin*, 29, 309-314.
- Kissling, W. (1992). Ideal and reality of neuroleptic relapse prevention. *British Journal of Psychiatry*, 161 (suppl. 18), 133-139.
- Koran, L.M., McElroy, S.L., Davidson, J.R.T., et al. (1996). Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 121-129.
- Kragh-Sorensen, P., Holm, P., Fynboe, C., et al. (1990). Bromazepam in generalized anxiety. *Psychopharmacology*, 100, 383-386.
- Kreisman, D., Blumenthal, R., Borenstein, M., et al. (1988). Family attitudes and patient social adjustment in a longitudinal study of outpatient schizophrenics receiving low-dose neuroleptics: the family's view. *Psychiatry*, 51, 3-13.
- Krüger, S., Bräunig, P., & Young, L.T. (1996). Biological treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*, 29, 167-175.
- Kukopulos, A., Caliri, B., Tundo, A., et al. (1983). Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. *Comprehensive Psychiatry*, 24, 249-258.
- Kurz, M., Hummer, M., Oberhauer, H., et al. (1996). Termination of clozapine treatment [Abstract]. *Schizophrenia Research*, 18, 125-126.
- Kuy, A. van der (eindred.) (1996). *Farmacotherapeutisch Kompas 1996*. CMPC Ziekenfondsraad.
- Lader, M. (1993a). Neuroleptic-induced deficit syndrome: old problem, new challenge. *Journal of Psychopharmacology*, 7, 392-393.
- Lader, M. (1993b). Historical development of the concept of tranquillizer dependence. In C. Halström (Ed.), *Benzodiazepine dependence* (pp. 46-57). Oxford: Oxford University Press.
- Lader, M. (1994). Benzodiazepines, a risk-benefit profile. *CNS Drugs*, 1, 377-387.
- Laws, D., Ashford, J.J., & Anstee, J.A. (1990). A multicentre double-blind comparative trial of fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81, 185-189.
- Lemstra, A., Leentjens, A.F.G., & Broek, W.W. van den (1996). Slechts tijdelijke resultaten van electroconvulsie therapie bij therapieresistente depressie; retrospectief onderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 140, 260-264.
- Leo, R.J. (1996). Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 449-454.
- Leonard, H.L., Swedo, S.E., Rapoport, J.L., et al. (1989). Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1088-1092.
- Lieberman, R.P., Falloon, I.R.H., & Wallace, C.J. (1984). Drug-psychosocial interactions in the treatment of schizophrenia. In M. Mirabi & L. Feldman (Eds.), *The chronically mentally ill; research and services* (pp. 175-212). Lancaster: MTP Press.
- Lidren, D.M., Watkins, P.L., Gould, R.A., et al. (1994). A comparison of bibliotherapy and group therapy in the treatment of panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62, 865-869.
- Lieberman, J., Jody, D., Geisler, S., et al. (1993). Time course and biological correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50, 369-376.

- Liebowitz, M.R., & Marshall, R.D. (1995). Pharmacological treatments: clinical applications. In R.G. Heimberg et al. (eds), *Social phobia: diagnosis, assessment, and treatment* (pp. 366-383). New York: Guilford Press.
- Liebowitz, M.R., Gorman, J.R., Fyer, A.J., & Klein, D.F. (1985). Social phobia, review of a neglected anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 42, 729-736.
- Liebowitz, M.R., Schneier, F., Campeas, R., et al. (1992). Phenzelzine vs Atenolol in social phobia; a placebo-controlled comparison. *Archives of General Psychiatry*, 49, 290-300.
- Lindsay, W.R., Gamsu, C.V., McLaughlin, E., et al. (1987). A controlled trial of treatments for generalised anxiety. *British Journal of Clinical Psychology*, 26, 3-15.
- Linsen, S.M., Zitman, F.G., & Breteler, M.H.M. (1995). Defining benzodiazepine dependence: the confusion persists. *European Psychiatry*, 10, 306-311.
- Lipman, R., Vanov, S.K., Arrington, W.S., et al. (1977). A multiclinic double-blind trial of the anxiolytic properties of lorazepam in psychiatric outpatient practice. *Psychopharmacology Bulletin*, 13, 17-19.
- Lipman, R.S., Covi, L., Rickels, K., et al. (1986). Imipramine and chloordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. I. Efficacy in depressed outpatients. *Archives of General Psychiatry*, 43, 68-77.
- Loebel, A.D., Lieberman, J.A., Alvir, J.M.J., et al. (1992). Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1183-1188.
- Louwerens, J.W., Korf, J., & Slooff, C.J. (1994). Geprotocolleerde farmacotherapie bij psychosen. *Pharmaceutisch Weekblad*, 129, 528-534.
- Louwerens, J.W., Slooff, C.J., & Moleman, P. (1994). Farmacotherapie van schizofrenie. In R.J. van den Bosch, J.W. Louwerens & C.J. Slooff (red.), *Behandelingsstrategieën bij schizofrenie* (pp. 46-70). Houten: Bohn, Stafleu Van Loghum.
- MacDonald, M.L., & Tobias, L.L. (1976). Withdrawal causes relapse? Our response. *Psychological Bulletin*, 83, 448-451.
- MacMillan, J.F., Crow, T.J., Johnson, A.L., & Johnstone, E.C. (1986). The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia. III. Short-term outcome in trial entrants and trial eligible patients. *British Journal of Psychiatry*, 148, 128-133.
- Maddox, J.C., Levi, M., & Thompson, C. (1994). The compliance with antidepressants in general practice. *Journal of Psychopharmacology*, 8, 48-53.
- Maj, M. (1994). Predictors of course of depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 7, 22-25.
- Marder, S.R., Van Putten, T., Mintz, J., et al. (1987). Low- and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate. *Archives of General Psychiatry*, 44, 518-521.
- Marks, I.M., & O'Sullivan, G. (1989). Anti-anxiety drug and psychological treatment effects in agoraphobia/panic and obsessive-compulsive disorders. In P. Tyrer (Ed.), *Psychopharmacology of anxiety* (pp. 196-242). Oxford: Oxford University Press.
- Marks, I.M., Swinson, R.P., Basoglu, M., et al. (1993a). Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *British Journal of Psychiatry*, 162, 776-787. Commentaar: 1993, 162, 788-794.
- Marks, I.M., Swinson, R.P., Basoglu, M., et al. (1993b). Reply to comment on the London/Toronto study. *British Journal of Psychiatry*, 1993b, 162, 790-794.
- Marshall, R.D., & Schneier, F.R. (1996). An algorithm for the pharmacotherapy of social phobia. *Psychiatric Annals*, 26, 210-216.
- Mattick, R.P., Andrews, G., Hadzi-Pavlovic, D., & Christensen, H. (1990). Treatment of panic and agoraphobia: an integrative review. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 178, 567-576.
- Mavissakalian, M. (1993). Combined behavioral therapy and pharmacotherapy of agoraphobia. *Journal of Psychiatric Research*, 27 (suppl. 1), 179-191.
- May, P.R.A. (1968). *Treatment of schizophrenia: a comparative study of five treatment methods*. New York: Science House.
- McCombs, J.S. (1990). The cost of antidepressant drug therapy failure: a study of antidepressant use patterns in a medicaid population. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51 (suppl. 6), 60-71.
- McDougle, C.J., Goodman, W.K., Leckman, J.F., & Price, L.H. (1993). The psychopharmacology of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 16, 749-766.
- McNally, R.J. (1996). Methodological controversies in the treatment of panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64, 88-91.
- Medawar, C. (1992). *Power and dependence*. Londen: Social Audit Ltd.
- Meibach, R.C., Dunner, D., & Wilson, L.G. (1987). Comparative efficacy of propranolol, chloordiazepoxide, and placebo in the treatment of anxiety: a double-blind trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48, 355-358.

- Mendels, J., Krajewski, T.F., & Huffer, V. (1986). Effective short-term treatment of generalized anxiety disorder with trifluoperazine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 170-174.
- Mersch, P.P.A. (1994). The long-term effectiveness of behavioral and cognitive treatments for social phobia: review and methodological issues. In P.P.A. Mersch, *The behavioral and cognitive therapy for social phobia* (pp. 108-112). Groningen, RUG: proefschrift.
- Mezzina, R., & Vidoni, D. (1995). Beyond the mental hospital: crisis intervention and continuity of care in Trieste. A four year follow-up study in a community mental health centre. *International Journal of Social Psychiatry*, 41, 1-20.
- Michel, K., Arestegui, G., & Spuhler, T. (1994). Suicide with psychotropic drugs in Switzerland. *Pharmacopsychiatry*, 27, 114-118.
- Miller, N.S. (1995). Liability and efficacy from long-term use of benzodiazepines: documentation and interpretation. *Psychiatric Annals*, 25, 166-173.
- Mintz, J., Mintz, L.I., & Phipps, C.C. (1992). Treatments of mental disorders and the functional capacity to work. In R.P. Liberman (Ed.), *Handbook of psychiatric rehabilitation* (pp. 290-316). New York: Macmillan.
- Moleman, P. (1995). Dosering van antipsychotica. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 37, 823-824.
- Moncrieff, J. (1995). Lithium revisited. A re-examination of the placebo-controlled trials of lithium prophylaxis in manic-depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 167, 569-574.
- Montgomery, S.A. (1994). Long-term treatment of depression. *British Journal of Psychiatry*, 165 (suppl. 26), 31-36.
- Morgan, J., & Tyrer, P. (1994). *Treating the somatic symptoms of anxiety*. *CNS Drugs*, 1, 427-434.
- Morgenstern, H., Glazer, W.M., Niedzwiecki, D., & Nourjah, P. (1987). The impact of neuroleptic medication on tardive dyskinesia: a meta-analysis of published studies. *American Journal of Public Health*, 77, 717-724.
- Morris, J.B., & Beck, A.T. (1974). The efficacy of antidepressant drugs. *Archives of General Psychiatry*, 30, 667-674.
- Mosher, L.R., Vallone, R., & Menn, A. (1995). The treatment of acute psychosis without neuroleptics: six-week psychopathology outcome data from the Soteria project. *International Journal of Social Psychiatry*, 41, 157-173.
- Mueser, K.T. (1990). Psychodynamic treatment of schizophrenia: is there a future? *Psychological Medicine*, 20, 253-262.
- Mueser, K.T., Bellack, A.S., & Blanchard, J.J. (1992). Comorbidity of schizophrenia and substance abuse: implications for treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 845-856.
- Muñoz, R.F., Hollon, S.D., McGrath, E., et al. (1994). On the AHCPR Depression in primary care guidelines. *American Psychologist*, 49, 42-61.
- Myers, E.D., & Branthwaite, A. (1992). Out-patient compliance with antidepressant medication. *British Journal of Psychiatry*, 160, 83-86.
- Mynors-Wallis, L.M., Gath, D.H., Lloyd-Thomas, A.R., & Tomlinson, D. (1995). Randomised controlled trial comparing amitriptyline and placebo for major depression in primary care. *British Medical Journal*, 310, 441-445.
- Nolen, W.A. (1995). The clinical relevance of treatment with antidepressants. *Acta Neuropsychiatrica*, 7, 52-54.
- Nolen, W.A., Haffmans, P.M.J., Bouvy, P.F., & Duivenvoorden, H.J. (1993). Monoamine oxidase inhibitors in resistant major depression. A double-blind comparison of brofaromine and tranylcypromine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *Journal of Affective Disorders*, 28, 189-197.
- Nolen, W.A., Zohar, J., Roose, S.P., & Amsterdam, J.D. (Eds.) (1994). *Refractory depression: current strategies and future directions*. Chichester: Wiley.
- Noyes, R., Garvey, M.J., Cook, B.L., & Perry, P.J. (1988). Benzodiazepine withdrawal: a review of the evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 49, 382-389.
- Noyes, R., Burrows, G.D., Reich, J.H., et al. (1996). Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 349-355.
- Oehrberg, S., Christiansen, P.E., Behnke, K., et al. (1995). Paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry*, 167, 374-379.
- Offerhaus, L. (1988). Nogmaals benzodiazepinen: te veel, te lang, te sterk? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 132, 1921-1924.
- Offerhaus, L. (1994). Buitenlandse rapportage over bijwerkingen van geneesmiddelen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 138, 235-236.

- Olivieri, S., Cantopher, T., & Edwards, J.G. (1986). Two hundred years of dependence on anti-anxiety drugs. *Human Psychopharmacology*, 1, 117-123.
- O'Sullivan, G.H., & Marks, I. (1990). Long-term outcome of phobic and obsessive-compulsive disorders after treatment. In R. Noyes, M. Roth, & G.D. Burrows (Eds.), *Handbook of Anxiety*, Vol. 4 (pp. 87-108). Amsterdam: Elsevier.
- O'Sullivan, G.H., Noshirvani, H., Basoglu, M., et al. (1994). Safety and side-effects of alprazolam. *British Journal of Psychiatry*, 165, 79-86.
- O'Sullivan, G.H., Swinson, R., Kuch, K., et al. (1996). Alprazolam withdrawal symptoms in agoraphobia with panic disorder: observations from a controlled anglo-canadian study. *Journal of Psychopharmacology*, 10, 101-109.
- Otto, M.W., & Whittall, M.L. (1995). Cognitive-behavior therapy and the longitudinal course of panic disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 18, 803-820.
- Otto, M.W., Pollack, M.H., Sachs, G.S., et al. (1993). Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1485-1490.
- Parker, G., Roy, K., Hadzi-Pavlovic, D., & Pedic, F. (1992). Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments. *Journal of Affective Disorders*, 24, 17-24.
- Paul, G.L. (1985). Can pregnancy be a placebo effect?: terminology, designs, and conclusions in the study of psychosocial and pharmacological treatments of behavioral disorders. In L. White, B. Tursky & G.E. Schwartz (Eds.): *Placebo; theory, research and mechanisms* (pp. 137-163). New York: Guilford Press.
- Paul, G.L., Tobias, L.L., & Holly, B.L. (1972). Maintenance psychotropic drugs in the presence of active treatment programs. *Archives of General Psychiatry*, 27, 106-115.
- Paykel, E.S. (1994a). Historical overview of outcome of depression. *British Journal of Psychiatry*, 165 (suppl. 26), 6-8.
- Paykel, E.S. (1994b). The place of antidepressants in long-term treatment. In S.A. Montgomery & T.H. Corn (Eds.), *Psychopharmacology of depression* (pp. 218-239). Oxford: Oxford University Press.
- Paykel, E.S., & Priest, R.G. (1992). Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *British Medical Journal*, 305, 1198-1202.
- Paykel, E.S., Ramana, R., Cooper, Z., et al. (1995). Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychological Medicine*, 25, 1171-1180.
- Pearson, R.M. (1990). Beta-blockers in anxiety: the musician's dilemma. In D. Wheatley (Ed.), *The anxiolytic jungle: where next?* (pp. 153-162). New York: Wiley.
- Perry, P.J., Garvey, M.J., & Noyes, R. (1990). Benzodiazepine treatment of generalized anxiety disorder. In R. Noyes, M. Roth & G.D. Burrows (Eds.), *Handbook of Anxiety*, Vol. 4 (pp. 111-124). Amsterdam: Elsevier.
- Persaud, R., & Marks, I. (1995). A pilot study of exposure control of chronic auditory hallucinations in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 167, 45-50.
- Persons, J.B., Thase, M.E., & Crits-Cristoph, P. (1996). The role of psychotherapy in the treatment of depression. Review of two practice guidelines. *Archives of General Psychiatry*, 53, 283-304.
- Piccinelli, M., Pini, S., Bellantuono, C., & Wilkinson, G. (1995). Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder, a meta-analytic review. *British Journal of Psychiatry*, 166, 424-443.
- Pollack, M.H., & Smoller, J.W. (1995). The longitudinal course and outcome of panic disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 18, 785-801.
- Potts, N.L.S., & Davidson, J.R.T. (1995). Pharmacological treatments: literature review. In R.G. Heimberg et al. (Eds.), *Social phobia: diagnosis, assessment, and treatment* (pp. 334-365). New York: Guilford Press.
- Power, K.G., Jerrom, D.W.A., Simpson, R.J., et al. (1989). A controlled comparison of cognitive behaviour therapy, diazepam and placebo in the management of generalised anxiety. *Behavioural Psychotherapy*, 17, 1-14.
- Power, K.G., Simpson, R.J., Swanson, V., & Wallace, L.A. (1990). A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder. *Journal of anxiety disorders*, 4, 267-292.
- Praag, H.M. van (1988). *Psychofarmaca* (derde druk). Assen: Van Gorcum.
- Praag, H.M. van (1993). Against the unitary concept of schizophrenia. In H.M. van Praag, *'Make-believes' in psychiatry, or the perils of progress* (pp. 62-110). New York: Brunner/Mazel.
- Quality Assurance Project (1985). Treatment outlines for the management of anxiety scales. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 19, 138-151.

- Ram, R., Bromet, E.J., Eaton, W.W., et al. (1992). The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 185-207.
- Ramana, R., Paykel, E.S., Cooper, Z., et al. (1995). Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychological Medicine*, 25, 1161-1170.
- Ravizza, L., Barzega, G., Bellino, S., et al. (1996). Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacology Bulletin*, 32, 167-173.
- Reich, J., Goldenberg, I., Vasile, R., et al. (1994). A prospective follow-along study of the course of social phobia. *Psychiatry Research*, 54, 249-258.
- Rickels, K., & Schweizer, E. (1995). Long-term treatment of anxiety disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, 31, 115-123.
- Rickels, K., Weisman, K., & Norstad, N. (1982). Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study. *Journal of Clinical Anxiety*, 12 (sec. 2), 81-86.
- Rickels, K., Schweizer, E., Csanalosi, I., et al. (1988). Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. *Archives of General Psychiatry*, 45, 444-450.
- Rickels, K., Schweizer, E., Case, G., & Greenblatt, D.J. (1990). Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Archives of General Psychiatry*, 47, 899-907.
- Rickels, K., Downing, R., Schweizer, E., & Hassman, H. (1993a). Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50, 884-895.
- Rickels, K., Schweizer, E., Weiss, S., & Zavadnick, S. (1993b). Maintenance drug treatment for panic disorder II. *Archives of General Psychiatry*, 50, 51-60.
- Rifkin, A., Quitkin, F., Rabiner, C.J., & Klein, D.F. (1977). Fluphenazine decanoate, fluphenazine hydrochloride given orally, and placebo in remitted schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 34, 43-47.
- Rifkin, A. (1988). ECT versus tricyclic antidepressants: a review of the evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 49 (suppl. 1), 3-7.
- Royal College of Psychiatrists. (1988). Benzodiazepines and dependence: a college statement. *Bulletin of the Royal College of Psychiatrists*, 12, 107-109.
- Rummans, T.A., Davis, L.J., Morse, R.M., & Ivnik, R.J. (1993). Learning and memory impairment in older, detoxified, benzodiazepine-dependent patients. *Mayo Clinic Proceedings*, 63, 731-737.
- Sacchetti, E., Zerbini, O., Banfi, F., & Tansella, M. (1994). Overlap of buspirone with lorazepam, diazepam and bromazepam in patients with generalized anxiety disorder: findings from a controlled, multicentre, double-blind study. *Human Psychopharmacology*, 9, 409-422.
- Sackeim, H.A. (1989). The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of major depressive disorder. In S. Fisher & R.P. Greenberg (Eds.), *The limits of biological treatments for psychological distress* (pp. 275-307). Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum.
- Sanderson, W.C., & Wetzler, S. (1993). Observations on the cognitive behavioral treatment of panic disorder: impact of benzodiazepines. *Psychotherapy*, 30, 125-132.
- Schene, A.H., & Linszen, D.H. (1994). Clozapine, een herontdekt antipsychoticum. *Maandblad voor Geestelijke Volksgezondheid (MGv)*, 49, 1223-1232.
- Schmauss, M., & Erfurth, A. (1993). Prädiktion des antidepressiven Behandlungserfolgs – kritische Übersicht und Perspektiven. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 61, 274-283.
- Scholing, A., & Emmelkamp, P.M.G. (1996). Treatment of generalized social phobia: results at long-term follow-up. *Behaviour Research and Therapy*, 34, 447-452.
- Schulberg, H.C., Block, M.R., & Madonia, M.J. (1995). Applicability of clinical pharmacotherapy guidelines for major depression in primary care settings. *Archives of Family Medicine*, 4, 106-112.
- Schweizer, E., Case, W.G., & Rickels, K. (1989). Dr. Schweizer and Associates reply. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1242.
- Schweizer, E., Rickels, K., Weiss, S., & Zavadnick, S. (1993). Maintenance drug treatment of panic disorder I. *Archives of General Psychiatry*, 50, 51-60.
- Schweizer, E., Rickels, K., & Uhlenhuth, E.H. (1995). Issues in the long-term treatment of anxiety disorders. In F.E. Bloom & D.J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* (pp. 1349-1359). New York: Raven Press.
- Scott, A.I., & Freeman, C.P.L. (1992). Edinburgh primary care depression study: treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. *British Medical Journal*, 304, 883-887.
- Scott, J. (1996). Cognitive therapy of affective disorders: a review. *Journal of Affective Disorders*, 37, 1-11.

- Serfaty, M., & Masterton, G. (1993). Fatal poisonings attributed to benzodiazepines in Britain during the 1980s. *British Journal of Psychiatry*, *163*, 386-393.
- Shapiro, A.K., Struening, E.L., Shapiro, E., & Milcarek, B.I. (1983). Diazepam: how much better than placebo? *Journal of Psychiatric Research*, *17*, 51-73.
- Sharp, D.M., Power, K.G., & Simpson, R.J. (1995). Five group comparisons of treatments for anxiety disorders [letter]. *British Journal of Psychiatry*, *167*, 820-821.
- Sharp, D.M., Power, K.G., Simpson, R.J., et al. (1996). Fluvoxamine, placebo and cognitive behaviour therapy, used alone and in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Journal of Anxiety Disorders*, *10*, 219-242.
- Shea, M.T., Elkin, I., Imber, S.D., et al. (1992). Course of depressive symptoms over follow-up. Findings from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 782-787.
- Sheehan, D.V., Ray, A.B., Harnett-Sheehan, K., et al. (1993). The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *88*, 1-11.
- Shepherd, M. (1990). The 'neuroleptics' and the Oedipus effect. *Journal of Psychopharmacology*, *4*, 131-135.
- Siris, S.G. (1990). Pharmacological treatment of depression in schizophrenia. In L.E. DeLisi (Ed.), *Depression in schizophrenia* (pp.141-162). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Snyder, S.H. (1971). *Uses of marijuana*. New York: Oxford University Press.
- Solomon, K., & Hart, R. (1978). Pitfalls and prospects in clinical research on antianxiety drugs: benzodiazepines and placebo – a research review. *Journal of Clinical Psychiatry*, *39*, 823-831.
- Song, F., Freemantle, N., Sheldon, T.A., et al. (1993). Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *British Medical Journal*, *306*, 683-687.
- Soni, S.D., Gaskell, K., & Reed, P. (1994). Factors affecting rehospitalisation rates of chronic schizophrenic patients living in the community. *Schizophrenia Research*, *12*, 169-177.
- Sramek, J.J., Tansman, M., Suri, A., et al. (1996). Efficacy of buspirone in generalised anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry*, *57*, 287-291.
- Stanley, M.A., & Turner, S.M. (1995). Current status of pharmacological and behavioral treatment of obsessive-compulsive disorder. *Behavior Therapy*, *26*, 163-186.
- Stein, D.J., Hollander, E., Mullen, L.S., et al. (1992). Comparison of clomipramine, alprazolam and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Human Psychopharmacology*, *7*, 389-395.
- Stein, D.J., Spadaccini, E., & Hollander, E. (1995). Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, *10*, 11-18.
- Steingard, S., Allen, M., & Schooler, N.R. (1994). A study of pharmacologic treatment of medication-compliant schizophrenics who relapse. *Journal of Clinical Psychiatry*, *55*, 470-472.
- Stuart, S., & Bowers, W.A. (1995). Cognitive therapy with inpatients: review and meta-analysis. *Journal of Cognitive Psychotherapy*, *9*, 85-92.
- Taylor, F.K. (1989). The damnation of benzodiazepines. *British Journal of Psychiatry*, *154*, 697-704.
- Taylor, S. (1996). Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for social phobia. *Journal of Behavioral Therapy and Experimental Psychiatry*, *27*, 1-9.
- Thase, M.E., & Howland, R.H. (1994). Refractory depression: relevance of psychosocial factors and therapies. *Psychiatric Annals*, *24*, 232-240.
- Thomson, R. (1982). Side effects and placebo amplification. *British Journal of Psychiatry*, *140*, 64-68.
- Tiller, J.W.G., & Schweitzer, I. (1992). Benzodiazepines. Depressants or antidepressants? *Drugs*, *44*, 165-169.
- Tobias, L.L., & MacDonald, M.L. (1974). Withdrawal of maintenance drugs with long-term hospitalized mental patients: a critical review. *Psychological Bulletin*, *81*, 107-125.
- Tollefson, G.D., Holman, S.L., Sayler, M.E., & Potvin, J.H. (1994). Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *Journal of Clinical Psychiatry*, *55*, 50-59.
- Turner, S.M., Beidel, D., & Jacob, R.G. (1994). Social phobia: a comparison of behavior therapy and atenolol. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *62*, 350-358.
- Tyrer, P. (1989). *Classification of neurosis*. New York: Wiley.
- Tyrer, P., Seivewright, N., Murphy, S., et al. (1988). *The Nottingham study of neurotic disorder: comparison of drug and psychological treatments*. *Lancet*, *ii*, 235-240.

- Tyrer, P., Seivewright, N., Ferguson, B., et al. (1993). The Nottingham study of neurotic disorder: effect of personality status on response to drug treatment, cognitive therapy and self-help over two years. *British Journal of Psychiatry*, 162, 219-226.
- Vallejo, J., Olivares, J., Marcos, T., et al. (1992). Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder: a controlled clinical trial. *British Journal of Psychiatry*, 161, 665-670.
- Van Putten, T., & Marder, S.R. (1987). Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48 (suppl. 9), 13-19.
- Verhoeven, W.M.A., Noten, J.B.G.M., Tuinier, S., & Schendel F.M.E. van (1995). Het serotoninesyndroom; een miskende complicatie van antidepressiva. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 139, 2073-2075.
- Versiani, M., Nardi, A.E., Mundim, F.D., et al. (1992). Pharmacotherapy of social phobia; a controlled study with moclobemide and phenelzine. *British Journal of Psychiatry*, 161, 353-360.
- Vink, J., Nolen, W.A., & Verbraak, M. (1994). Is moclobemide bij therapieresistente depressie een alternatief voor tranylcypromine? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 36, 639-646.
- Vliet, I.M. van, Boer, J.A. den, & Westenberg, H.G.M. (1994). Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology*, 115, 128-134.
- Warner, R. (1994). *Recovery from schizophrenia (2nd ed.)*. Londen: Routledge.
- Welkowitz, L.A., & Liebowitz, M. (1990). Pharmacological treatment of social phobia and performance anxiety. In R. Noyes, M. Roth & G.D. Burrows (Eds.), *Handbook of Anxiety, Vol. 4* (pp. 233-253). Amsterdam: Elsevier.
- Wexler, B.E., & Cicchetti, D.V. (1992). The outpatient treatment of depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 180, 277-286.
- Wexler, B.E., & Nelson J.G. (1993). The treatment of major depressive disorders. *International Journal of Mental Health*, 22, 7-41.
- Wheatley, D. (1990). Beta-blockers in anxiety: the stress connection. In D. Wheatley (Ed.), *The anxiolytic jungle: where next?* (pp. 137-152). New York: Wiley.
- Wilde, M.I., & Benfield, P. (1995). Tianeptine. *Drugs*, 49, 411-439.
- Wilkinson, G., Balestrieri, M., Ruggeri, M., & Bellantuono, C. (1991). Meta-analysis of double-blind placebo controlled trials of antidepressants and benzodiazepines for patients with panic disorders. *Psychological Medicine*, 21, 991-998.
- Wilson, W. (1993). Addition of lithium to haloperidol in non-affective non-responsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. *Psychopharmacology*, 111, 359-366.
- Wing, J.K. (1978). The social context of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 135, 1333-1339.
- Wolkowitz, O.M., & Pickar, D. (1991). Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *American Journal of Psychiatry*, 148, 714-726.
- Workman, E.A., & Short, D.D. (1993). A typical antidepressants versus imipramine in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 5-12. Correction: 1994, 55, 499-500.
- Wyatt, R.J. (1991). Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 17, 325-351.
- Wyatt, R.J. (1995/96). Early intervention in schizophrenia improves the long-term course of the illness [Abstract]. *Schizophrenia Research*, 15, 170.
- Zarate, C.A., Tohen, M., & Baldessarini, R.J. (1995). Clozapine in severe mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 411-417.
- Zimmerman, M., & Spitzer, R.L. (1989). Melancholia: from DSM-III to DSM-III-R. *American Journal of Psychiatry*, 146, 20-28.
- Zitman, F.G. (1988). Neuroleptica bij angst, depressiviteit en onbegrepen lichamelijke klachten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 132, 1380-1383.
- Zito, J.M., Volavka, J., Craig, T.J., et al. (1993). Pharmacoevidence of clozapine in 202 inpatients with schizophrenia. *Annals of Pharmacotherapy*, 27, 1262-1269.
- Zohar, J., Judge, R., & the OCD paroxetine study investigators (1996). Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 169, 468-474.